

Über die Darstellung
von β -substituierten Glutarsäuren
und Glutarsäureimiden.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur Erlangung des Doktor-Grades

vorgelegt von
Walter Wunder aus Erlangen
1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über die Darstellung von β -substituierten Glutarsäuren
und Glutarsäureimiden.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Friedrich-Alexander -
Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktor-Grades

vorgelegt von
W a l t e r W u n d e r
aus Erlangen

Meinen lieben Eltern
gewidmet!

Inhaltsübersicht.

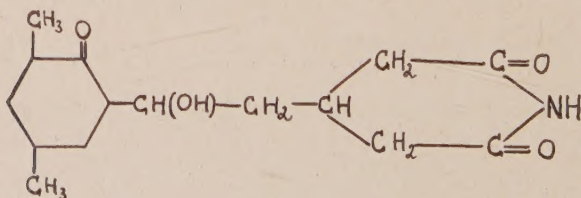
	Seite
Einleitung	1
Ausgangsmaterialien	6
Kondensation von Zimtaldehyden mit Acetessig- säureäthylester	8
Verseifung der α, α' -Diacetyl- β -styrylglutar- säurediäthylester zu β -Styrylglutarsäuren	12
Umwandlung der β -Styrylglutarsäuren in β -Styrylglutarsäureimide	16
Anlagerung von HOBr an die β -Styrylglutarsäure und Derivate derselben sowie Versuche zur redu- ktiven Eliminierung des Halogens aus den Addukten .	19
Reaktionsverlauf der Anlagerung mit N-Bromacetamid	32
Wirksamkeit einiger Glutarsäureimide gegen Pilze .	35
Experimenteller Teil (Tabellen)	37
Experimenteller Teil (Arbeitsvorschriften)	41
Zusammenfassung	80

Einleitung.

Im Jahre 1947 gelang es B. Leach, J. Ford und A. Whiffen ¹⁾, aus Streptomycinmutterlaugen ein neues, kristallisiertes Antibioticum zu isolieren, das sie unter der Annahme, es könnte sich um ein Diketon handeln, A c t i d i o n benannten. Dieses Antibioticum erwies sich als äußerst aktiv gegenüber Hefen, aber nur sehr wenig aktiv oder sogar inaktiv gegenüber Bakterien.

Kurze Zeit nach der Entdeckung des neuen Wirkstoffes, im Jahre 1948, stellten E.C. Kornfeld und R.G. Jones ²⁾ erstmals eine Strukturformel auf, welche dann E.C. Kornfeld ³⁾ in einer weiteren Veröffentlichung erhärten und untermauern konnte. Es gelang ihm, einwandfrei nachzuweisen, daß im Actidion ein Dimethylcyclohexanonring, ein Glutarsäureimidring und eine Oxyäthylgruppe vorhanden sein müssen, wobei letztere als Bindeglied zwischen Cyclohexanonring und Imidring fungiert.

Auf Grund seiner erzielten Ergebnisse stellte er nun folgende Strukturformel auf:



-
- 1) B. Leach, J. Ford u. A. Whiffen, J. Amer. chem. Soc. 69, 774 (1947).
 - 2) E. C. Kornfeld u. R. G. Jones, Science 108, 437 (1948).
 - 3) E. C. Kornfeld, J. Amer. chem. Soc. 71, 150 (1949).

Da es sich, nach den zitierten Untersuchungen, nicht um ein Diketon, wie ursprünglich angenommen, sondern um ein Monoketon handelt, wurde für das Actidion die exakte Bezeichnung " Glutarimide- β -(2-(3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl) ", nach amerikanischer Nomenklatur, eingeführt.

Als endgültig bewiesen ist die Formel allerdings noch nicht anzusehen, da Kornfeld keine Beweise dafür angibt, daß der Dimethylcyclohexanonring in Ortho-Stellung zur Ketogruppe mit dem Oxyäthylglutarimid-Rest verbunden ist.

Im Laufe der folgenden Jahre erschienen weitere Veröffentlichungen über das Actidion. Sie befassten sich jedoch alle ausschließlich mit Testungen von Actidion gegenüber Hefen, anderen Pilzen und Bakterien ⁴⁻¹²). Hierbei wurde übereinstimmend festgestellt, daß eine gute Wirksamkeit nur bei Pilzen- und hier besonders bei Hefen- beobachtet werden konnte, während Bakterien nur sehr wenig in ihrer Entwicklung gehemmt wurden.

4) A.Whiffen, J.Bact. 56, 283 (1948).

5) J.R.Vaughn, C.Hammer, Proc.Am.Soc.Hort.Sci. 54, 435 (1949).

6) V.Wallen, M.Sutton, A.Solko, Phytopathology 40, 156 (1950).

7) D.Gottlieb, H.Hassan, M.Linn, Phytopathology 40, 218 (1950).

8) E.Hall, F.Kavanagh, Antibiotics and Chemotherapy 1, 369 (1951).

9) H.Cooper, M.Cohn, Antibiotics and Chemotherapy 2, 12(1952).

10) E.Peynaud, S.Lafourcade, Rev.fermentations et inds. aliment. 8, 228 (1953).

11) A.Szilvingi, H.Klaushofer, Ch.Rauch, Mitt.Versuchssta. Gärungsgewerbe 8, 101 (1954).

12) D.Cation, Am.Fruct.Grower 74, Nr.3, 29 (1954).

Die für Naturstoffe relativ einfache Zusammensetzung des Actidions ermutigte dazu, ähnliche Verbindungen herzustellen, um auf diese Weise die wirksame Anordnung im Molekül zu ermitteln bzw. die Totalsynthese des Actidions anzustreben.

Falls es dabei gelingen sollte, bequem darstellbare, hefewirksame Verbindungen zu finden, so könnte dies von erheblicher praktischer Bedeutung werden. Durch die Anwendung der meist gebräuchlichen, nur gegen Bakterien wirksamen Antibiotica können sich nämlich, infolge der Störung der Mikroflora, sonst ziemlich harmlose Pilze so verbreiten, daß es zu schweren Krankheitsbildern kommt. Besonders häufig trifft dies für den hefeähnlichen Soorerreger *Candida albicans* zu.¹³⁾

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, diese Mykosen in befriedigendem Maße chemotherapeutisch zu bekämpfen.

Es erscheint deshalb von Wichtigkeit, hefewirksame, innerlich anwendbare Verbindungen zu synthetisieren. Die Hefen zeichnen sich im allgemeinen durch außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen chemische Einflüsse aus.¹⁴⁾ Um zu wirksamen Verbindungen zu gelangen, dürfte es daher aussichtsreich erscheinen, dem Actidion ähnlich gebaute Körper darzustellen und auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Es war nun das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Actidionmolekül, das nach E.C. Kornfeld die auf Seite 1 angegebene

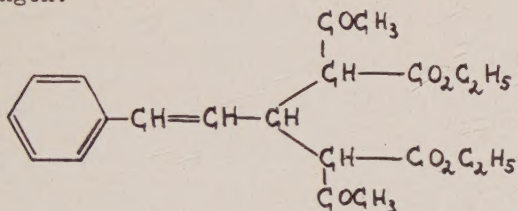
13) A.Walter, L.Heilmeyer, Antibiotica-Fibel, Stuttgart, G.Thieme, 1954.

14) E.Schraufstatter, R.Richter u. W.Ditscheid, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 188, 259-277 (1949).

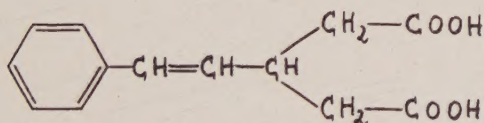
Struktur besitzen soll, so abzuwandeln, daß der Dimethylcyclohexanonring durch den Phenylkern ersetzt wird.

Für die Synthese einer derartigen Verbindung wurde folgender Weg gewählt:

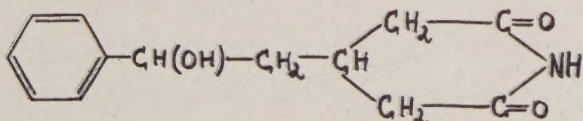
Durch Kondensation von Zimtaldehyd mit Acetessigester kann man zu dem α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester gelangen:



Durch Behandlung mit Alkali ist gleichzeitig eine Verseifung und Säurespaltung zu erwarten unter Bildung der β -Styrylglutarsäure,



welche dann anschließend in das β -Styrylglutarsäureimid zu überführen wäre. Bei geeigneter Anlagerung von Wasser an die Styryldoppelbindung würde ein Körper resultieren, der die gewünschte Struktur des Actidion-Analogons besitzt:



Durch die Verwendung verschiedener kernsubstituierter Zimt-

aldehyde sollten entsprechende Derivate obiger Verbindung hergestellt werden, da bekanntlich Kernsubstituenten bei an sich biologisch aktiven Verbindungen eine erhebliche Wirkungsänderung bedingen können ¹⁵⁾.

15) Wagner-Jauregg, Therapeutische Chemie, Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern, 1949.

Ausgangsmaterialien.

Die in vorliegender Arbeit zur Anwendung gekommenen substituierten Zimtaldehyde waren in der Literatur bereits alle beschrieben. Zu ihrer Gewinnung werden grundsätzlich entsprechend substituierte Benzaldehyde mit Acetaldehyd kondensiert. Die von den einzelnen Autoren angegebenen Verfahren unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die Verwendung verschiedenartiger Kondensationsmittel, wie z.B. Alkalien, Piperidin oder Diäthylamin.

Von den Aldehyden sind experimentell am leichtesten der p- und o-Nitrozimtaldehyd zugänglich. Ersterer wurde nach L. Diehl u. A. Einhorn ¹⁶⁾ dargestellt. Bei dieser Methode wird auch gleichzeitig o-Nitrozimtaldehyd erhalten, jedoch liegt dieser in seiner Ausbeute ziemlich ungünstig, sodaß für ihn das Verfahren von W.H. Mills u. P.E. Evans ¹⁷⁾ herangezogen wurde. Es gelang hierbei, durch Abänderung der Reaktionsbedingungen die Ausbeute von 36 % auf 55 % zu steigern.

Der p-Methoxyzimtaldehyd wurde nach D. Vorländer ¹⁸⁾ gewonnen. Für die Reinigung des Aldehyds ist es bedeutend besser, nicht, wie vom Autor angegeben, aus Alkohol umzukristallisieren, da man hierbei erhebliche Verluste mit in Kauf nehmen muß, sondern das destillierte Produkt in wenig heißem Äther zu lösen und mit dem doppelten Volumen Petroläther zu versetzen. Hierbei kristallisiert der p-Methoxyzimtaldehyd

16) L.Diehl, A.Einhorn, Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 2336 (1885)

17) W.H.Mills, P.E.Evans, J.chem.Soc.(London) 117,1037 (1920).

18) D.Vorländer, J.prakt.Chem.(2), 121, 238 (1929).

in kurzer Zeit in schönen, schwach gelben Nadeln, während man bei Verwendung von Alkohol immer leicht klebrige Kristalle erhält, die für die Kondensation dann nicht besonders gut geeignet sind.

Die von J. Bertram ¹⁹⁾ angegebene Darstellung für den o-Methoxyzimtaldehyd ist sehr langwierig. Deshalb wurde für ihn die gleiche Methode wie für die Darstellung des p-Methoxyzimtaldehyds angewendet. Die Ausbeuten liegen hierbei um etwa 5 % höher als nach der anderen Methode angegeben wird.

Der p- und o-Chlorzimtaldehyd wurden nach F. Strauss ²⁰⁾ bzw. nach K.W. Rosenmund ²¹⁾ nach den angegebenen Arbeitsvorschriften dargestellt.

Als günstig erwies es sich ganz allgemein, für die Darstellung der oben genannten, substituierten Zimtaldehyde immer frisch aus Paraldehyd bereiteten Acetaldehyd ²²⁾ zu verwenden, da bei älteren Vorräten an Acetaldehyd, wahrscheinlich wegen eingetretener teilweiser Polymerisation, Ausbeutenverminderung beobachtet werden konnte.

19) J. Bertram, J.prakt.Chem.(2), 51, 322 (1895).

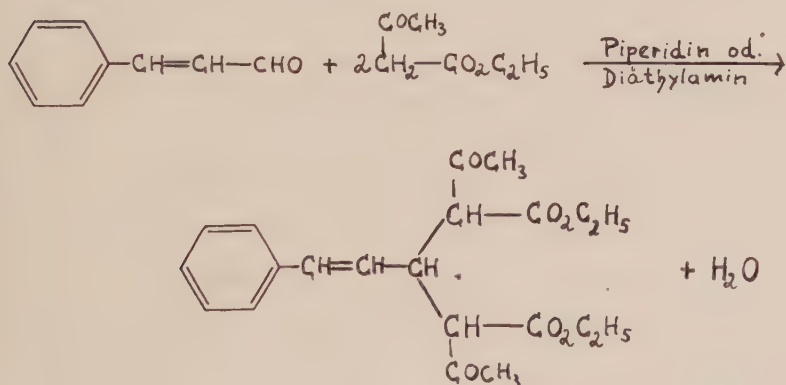
20) F. Strauss, Liebigs Ann.Chem. 393, 311 (1912).

21) K.W. Rosenmund, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1486 (1923).

22) Houben-Weyl, Bd.7/I, Verlag G.Thieme, Stuttgart (1954), S.433.

Kondensation von Zimtaldehyden mit Acetessigsäureäthylester.

Kondensiert man Zimtaldehyde mit Acetessigsäureäthylester und Piperidin oder Diäthylamin als Kondensationsmittel, so gelangt man zu Kondensationsprodukten, bei denen ein Mol Aldehyd mit 2 Mol Acetessigester, unter Austritt von einem Mol Wasser, in Reaktion getreten ist. Hierbei erfolgt die Bildung von Cinnamal-bisacetessigestern, die auch als Derivate der β -Styrylglutarsäure betrachtet werden können:



Die Kondensationsreaktionen werden am besten ohne Lösungsmittel durchgeführt, was ja bei flüssigen Reaktionspartnern keine Schwierigkeit bedeutet. Bei den festen, substituierten Zimtaldehyden gelingt die Kondensation aber auch ohne weiteres, da sie alle, zumindest teilweise, in kaltem Acetessigester löslich sind, beziehungsweise durch die bei der Reaktion entwickelte Wärme leicht in Lösung gebracht werden können.

Zur Einleitung der Kondensationsreaktion genügen einige

Tropfen Piperidin oder Diäthylamin pro 0,1 Mol Aldehyd. Bringt man zu viel Kondensationsmittel in Anwendung, so sinken die Ausbeuten erheblich ab. Von Vorteil ist es weiterhin, dem Reaktionsprodukt nach 24 Stunden, unter guter Durchmischung, nochmals 3-5 Tropfen Piperidin oder Diäthylamin zuzusetzen. Im allgemeinen ist die Reaktion dann nach 2-6 Tagen beendet.

Eine Ausnahme machen hier jedoch der o- und p-Chlorzimaldehyd, die einer mindestens 14-tägigen Reaktionsdauer bedürfen.

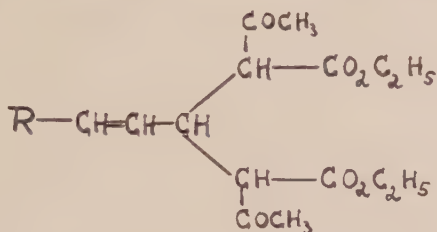
Die Aufarbeitung gestaltet sich relativ günstig, da die entstandenen Endprodukte alle in Äther schwer löslich sind. Man hat somit die Möglichkeit, durch Behandeln der Reaktionsmasse mit Äther die Kondensationsprodukte als weiße, wattenartige Substanzen zu isolieren. Sie fallen hierbei bereits in einem derart reinen Zustand an, daß es für die Weiterverarbeitung nicht mehr nötig ist, sie umzukristallisieren.

Auf diese Weise konnten folgende Verbindungen erhalten werden:

- 1.) α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester ²³⁾
- 2.) α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester
- 3.) α, α' -Diacetyl- β -(p-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester
- 4.) α, α' -Diacetyl- β -(o-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester
- 5.) α, α' -Diacetyl- β -(p-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester
- 6.) α, α' -Diacetyl- β -(o-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester
- 7.) α, α' -Diacetyl- β -(p-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester

23) Der α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester ist zwar von A. Knoevenagel bereits in Liebigs Ann.Chem. 281, 91 (1894) beschrieben, jedoch ist bei dieser Veröffentlichung keine spezielle Arbeitsvorschrift und keine Angabe über die Ausbeute angegeben, sodaß die Darstellung dieser Verbindung nochmals mit in diese Arbeit aufgenommen wurde.

Die umseitig aufgeführten Substanzen besitzen die nachfolgend angegebene Struktur, wobei R durch den Phenylkern oder einen entsprechend substituierten Phenylkern zu ersetzen ist:



Hinsichtlich der Fähigkeit der Zimtaldehyde zur Kondensation mit Acetessigester wäre zu bemerken, daß diese, wie beobachtet werden konnte, in erheblichem Maße von den Substituenten im Phenylkern abhängt.

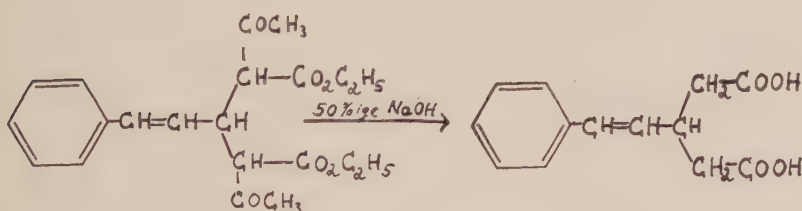
So kondensieren der Zimtaldehyd und der o-Nitrozimtaldehyd mit einer Ausbeute von 50-60 %. Hingegen ist bei p-Nitro-, o- und p-Methoxyzimtaldehyd bereits eine beträchtliche Verminderung der Ausbeute (8-16 %) zu verzeichnen. Am schwierigsten jedoch sind der o- und p-Chlorzimtaldehyd in Reaktion zu bringen, was sich ja schon in der bereits erwähnten, langen Reaktionsdauer ausdrückt.

Es gelang auch nicht, bei Anwendung anderer Kondensationsmittel wie alkoholischer Kali- oder Natronlauge verschiedener Konzentration oder Kalium- oder Natriummethylat- bzw. -äthylatlösungen, eine bessere Ausbeute als 2-5 % zu erzielen. Selbst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur sowie die Verwendung von Alkohol oder Äther als Lösungsmittel zeitigten keine besseren Erfolge; zum Teil trat sogar eine weitere Verschlechterung der Ausbeute ein.

Im übrigen wäre ganz allgemein noch zu bemerken, daß die Reinheit der zur Anwendung kommenden Ausgangsmaterialien eine ganz entscheidende Rolle bei der Durchführung der Reaktion spielt, da unsaubere Substanzen nur sehr schwer in Reaktion zu bringen sind und dann eine minimale Ausbeute erbringen.

Verseifung der α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester zu β -Styrylglutarsäuren.

Erhitzt man die Cinnamal-bisacetessigester längere Zeit mit 50 %iger wässriger Natronlauge in methanolischer Lösung am Rückfluß, so tritt neben der Esterverseifung auch gleichzeitig eine Säurespaltung ein, wie sie ja bei Acetessigestern generell möglich ist. Durch diese Reaktion gelangt man zu den entsprechenden β -Styrylglutarsäuren nach folgender Gleichung:



Nach dieser Methode wurden folgende Säuren dargestellt ⁺⁾ :

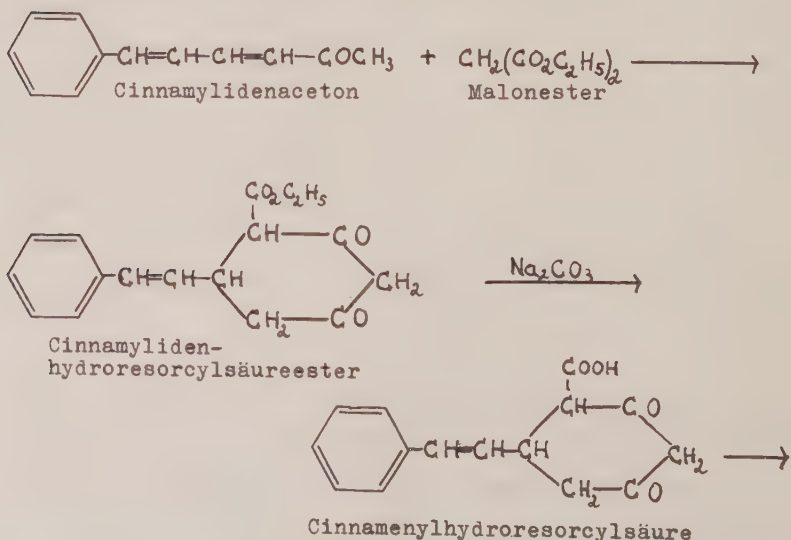
- 1.) β -Styrylglutarsäure
- 2.) β -(o-Methoxystyryl)-glutarsäure
- 3.) β -(p-Methoxystyryl)-glutarsäure
- 4.) β -(o-Chlorstyryl)-glutarsäure
- 5.) β -(p-Chlorstyryl)-glutarsäure

Die Säuren scheiden sich während der Reaktion zum Teil in Form ihrer Alkalisalze aus. Nach dem Entfernen des Alkohols im Vakuum zersetzt man sie unter guter Kühlung in einer Eismischung mit konzentrierter Salzsäure, wobei die freien

⁺⁾ Die entsprechenden Nitroverbindungen waren auf diese Weise nicht darstellbar (siehe Seite 14).

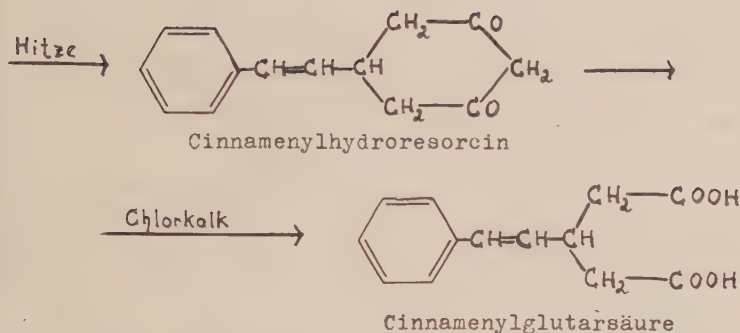
Säuren zunächst ölig anfallen, jedoch sehr bald erstarren. Man entzieht sie der salzsauren Lösung am besten durch Ausäthern, was vorallem bei den im Phenylkern substituierten Styrylglutarsäuren zu empfehlen ist, da sie eine größere Wasserlöslichkeit aufweisen als dies bei der β -Styrylglutarsäure selbst der Fall ist, welche man ohne weiteres durch starkes Kühlen in einer Eis-Kochsalzmischung praktisch quantitativ aus der wässrigen Lösung abscheiden und dann abnutschen kann.

Die auf diese Weise dargestellte β -Styrylglutarsäure erwies sich als identisch mit der von D. Vorländer ²⁴⁾ beschriebenen, von ihm als "Cinnamenylglutarsäure" bezeichneten Verbindung. Zum Beweise der Identität der beiden Säuren wurde die Synthese der "Cinnamenylglutarsäure" nach der von Vorländer angegebenen Methode wiederholt: +)

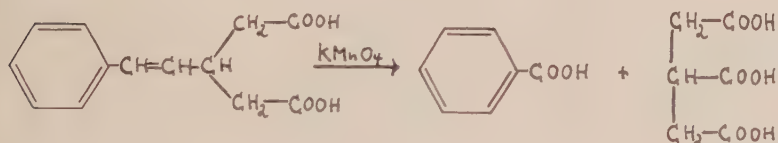


24) D. Vorländer, Liebigs Ann. Chem. 345, 210 (1906).

+) Die Nomenklatur ist der Arbeit von Vorländer entnommen



Ein Mischschmelzpunkt der beiden Säuren ergab keine Depression. Um ein übriges zu tun, wurde die β -Styrylglutarsäure nach der von Vorländer angegebenen Methode mit Permanganat oxydiert, wobei sie ebenfalls zwei Spaltprodukte, nämlich Benzoesäure und Tricarballylsäure, lieferte:

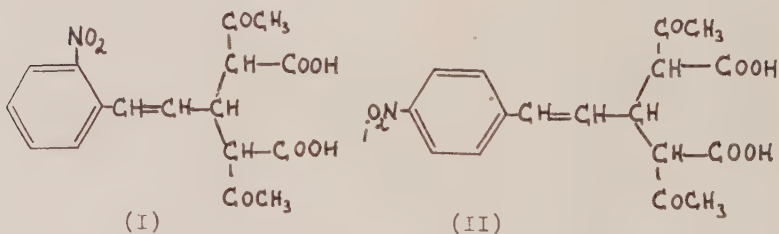


Hiermit dürfte hinreichend bewiesen sein, daß es sich bei beiden Substanzen um die gleiche Säure handelt, wobei der Weg über den α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester in bedeutend einfacherer Weise zu dem gewünschten Endprodukt führt.

Ein abweichendes Ergebnis wurde bei der Verseifung des α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylesters und der entsprechenden p-Nitroverbindung erhalten. Die beiden genannten Verbindungen lieferten hierbei nicht die erwarteten o- und p-Nitrostyrylglutarsäuren, sondern lediglich Verharzungsprodukte, aus denen sich keine kristalli-

sierenden Körper isolieren ließen.

Die Verseifung wurde daher mit 50 %iger wässriger Natronlauge anstatt in der Siedehitze in der Kälte durchgeführt, sodaß bei Zugabe der Lauge die Reaktionstemperatur 10°C nicht übersteigen konnte. Nach kurzer Zeit erstarrte hierbei die Reaktionsmasse vollkommen. Nach dem Ansäuern, das ebenfalls wieder unter sehr guter Kühlung durchgeführt wurde, konnten mit Äther Körper isoliert werden, die aus Wasser in farblosen, durchsichtigen Nadeln kristallisierten. Wie die Analyse ergab, hat hierbei nur eine Verseifung der Estergruppe stattgefunden, während die Säurespaltung unterblieb:



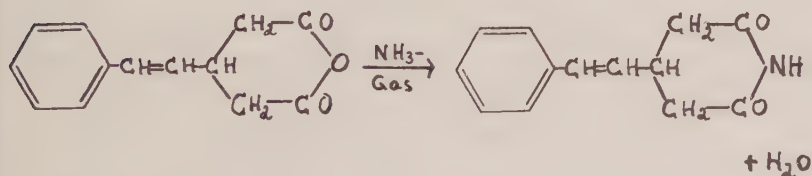
- I) α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäure
 II) α, α' -Diacetyl- β -(p-nitrostyryl)-glutarsäure

Weitere Versuche, die Säurespaltung in der Siedehitze mit verdünnteren Alkalien zu erreichen, verliefen alle negativ, da die Substanzen unter diesen Bedingungen immer verharzten.

Umwandlung der β -Styrylglutarsäuren in β -Styrylglutarsäureimide.

Um aus den bisher dargestellten Verbindungen zu actidion-ähnlichen Körpern zu gelangen, war es notwendig, die β -Styrylglutarsäuren in die entsprechenden Imide zu überführen.

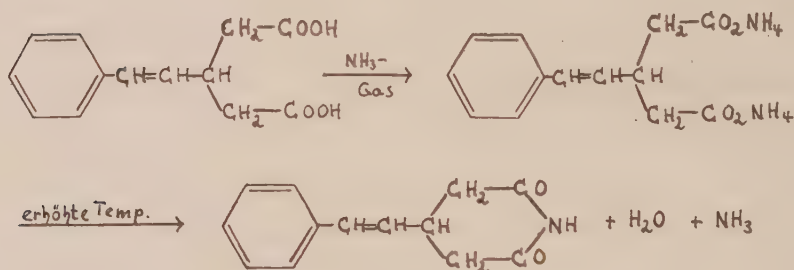
Zu diesem Zweck wurde zunächst das Anhydrid der β -Styrylglutarsäure, das bereits von D. Vorländer ²⁵⁾ beschrieben worden war, dargestellt. In die Schmelze dieses Anhydrids wurde nun gasförmiges Ammoniak eingeleitet, wobei dann bei erhöhter Temperatur der Umsatz zu dem Imid stattfand. Die Reaktionsmasse erstarrte nach dem Abkühlen zu einem glasigen Produkt. Aus diesem konnte mit Isopropanol das Imid in silbrig glänzenden Blättchen isoliert werden. Die Bildung des Imids geht nach folgender Reaktionsgleichung vor sich:



Im Verlaufe der weiteren Arbeit gelang es dann, die Stufe des Säureanhydrids zu umgehen und direkt von der Säure ausgehend zu dem Imid zu kommen. Leitet man nämlich in die

25) D.Vorländer, Liebigs Ann.Chem. 345, 212 (1906).

Schmelze der β -Styrylglutarsäuren gasförmiges Ammoniak ein und steigert dann die Temperatur, so bilden sich aus den zunächst entstandenen Ammoniumsalzen der Säuren durch Abspaltung von Wasser und Ammoniak die entsprechenden Glutarsäureimide:



Auf die zuletzt beschriebene Art wurden erhalten:

- 1.) β -Styrylglutarsäureimid
- 2.) β -(o-Methoxystyryl)-glutarsäureimid
- 3.) β -(p-Methoxystyryl)-glutarsäureimid

Die Darstellung der o- und p-Chlorstyrylglutarimide war auf diesem Wege nicht lohnend, da die Ausbeuten bei der Kondensation der o- und p-Chlorzimaldehyde mit Acetessigester, wie bereits auf Seite 10 erwähnt, nur zwischen 2-5 % lagen.

Die entsprechenden ortho- bzw. para-Nitroprodukte konnten nicht dargestellt werden, da, wie erwähnt, die Abspaltung der Acetylgruppen zu den β -(o- bzw. p-Nitrostyryl)-glutarsäuren nicht gelang. Es wurde nun sehr viel Zeit und Mühe darauf verwendet, eine Glutarimidringbildung aus den α, α' -Diacetyl- β -(o- bzw. p-nitrostyryl)-glutarsäuren herbeizu-

führen. Die Versuche in dieser Richtung verliefen jedoch negativ. Es konnten nur Produkte isoliert werden, die verschieden vom Ausgangsmaterial und durch Schwerlöslichkeit und kolloide Eigenschaften gekennzeichnet waren.

Anlagerung von HOBr an die β -Styrylglutarsäure und Derivate
derselben sowie Versuche zur reduktiven Eliminierung des
Halogens aus den Addukten.

Bei den bisher dargestellten Verbindungen ist der Phenylkern durch eine Äthylengruppe mit dem Glutarsäurerest verbunden. Beim Actidion besteht diese Verknüpfung aber aus einer Oxyäthylgruppe. Es war daher erforderlich, die Äthylen-doppelbindung in eine entsprechende Oxyäthylverbindung überzuführen.

Um dies zu erreichen, wurde versucht, Wasser mittels Schwefelsäure an die Doppelbindung heranzubringen. Derartige Versuche schlugen jedoch alle fehl. Es gelang nicht, aus den verschiedenen Ansätzen irgendwelche Anlagerungsprodukte zu isolieren. Entweder hatten die Verbindungen überhaupt nicht reagiert, was bei niedriger Temperatur der Fall war, oder es fielen Zersetzungs- und Verharzungsprodukte an, sobald man bei höherer Temperatur die Wasseranlagerung versuchte. Aus diesen Reaktionsprodukten konnten keine kristallisierenden Körper erhalten werden. Daher war es nötig, sich einer anderen Methode der Wasseranlagerung zu bedienen.

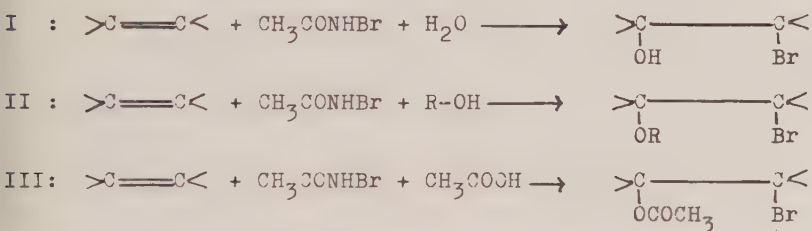
In solchen Fällen, in denen die direkte Anlagerung von Wasser an eine Kohlenstoffdoppelbindung Schwierigkeiten bereitet, führt häufig ein Umweg zum Erfolg, indem man an die Doppelbindung HOBr anlagert und durch nachträgliche Hydrierung des Adduktes das Brom entfernt.

Nach R.E. Buckles ²⁶⁾ und E. Schmidt ²⁷⁾ ist es möglich,

26) R.E. Buckles, J.org.Chemistry 17, 233 (1952).

27) E. Schmidt, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 1279 (1926).

Anlagerungen von unterbromiger Säure oder deren Derivaten an olefinische Doppelbindungen mit Hilfe von N-Bromacetamid durchführen. So gelingt es bei Durchführung der Reaktion in Wasser, die unterbromige Säure selbst (I) in Gegenwart von Alkoholen deren Ester (II) und in Gegenwart von Eisessig das gemischte Säureanhydrid BrOCOCH_3 (III) an die Kohlenstoffdoppelbindung heranzubringen:



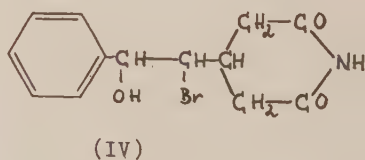
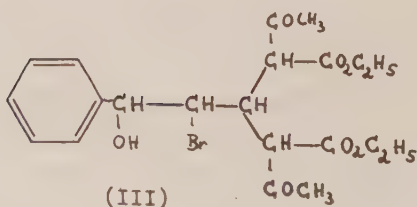
Bei der Reaktion gibt das N-Bromacetamid das Halogen als Kation ab und geht dabei unter Aufnahme eines Protons, welches dem jeweiligen Lösungsmittel entstammt, in Acetamid über.

Wie bereits eingangs erwähnt, besitzt das Actidion eine Oxyäthylgruppe. Daher wurde zunächst eine Anlagerung mit N-Bromacetamid in Gegenwart von Wasser an α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester, an β -Styrylglutarsäure und an β -Styrylglutarsäureimid durchgeführt. Die Anlagerung der Oxygruppe müßte hierbei in α -Stellung zum Phenylkern erfolgen, wenn die gleiche Anordnung wie im Actidion erreicht werden soll. Daß die Addition tatsächlich in dem gewünschten Sinne stattfindet, wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch bewiesen werden.

Da die Anlagerung von HOBr mit N-Bromacetamid wegen der

Schwerlöslichkeit der Reaktionspartner in Gegenwart von reinem Wasser nicht oder doch nur sehr schlecht zu handhaben war, war es notwendig, die Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel aufzunehmen. Am geeignetesten erwies sich hierbei Aceton, da es ein ausgezeichnetes Lösungsvmögen für die verwendeten Substanzen besitzt und auch gleichzeitig in der Lage ist, genügend Wasser aufzunehmen, um die Reaktion im gewünschten Sinne ablaufen zu lassen.

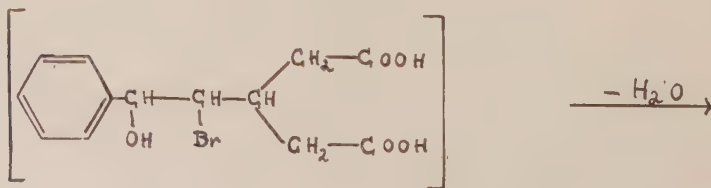
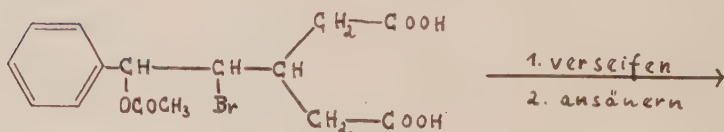
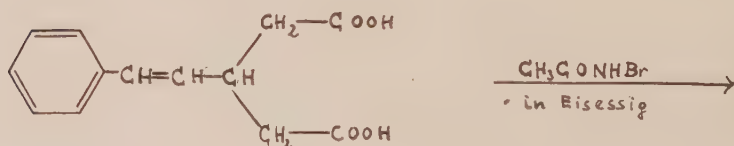
Aber auch jetzt war die Reaktionsgeschwindigkeit noch äußerst gering, sodaß nach einem Katalysator gesucht werden mußte. Am besten bewährte sich hierbei konzentrierte Schwefelsäure, die in einer Menge von 0,5 ml pro 0,1 Mol N-Bromacetamid verwendet wurde. Nach Zusatz des Katalysators beginnt das Reaktionsgemisch sofort warm zu werden und eine schwache Bromfarbe anzunehmen, die aber über Nacht wieder verschwindet, wobei sich das jeweilige Anlagerungsprodukt je nach Löslichkeit entweder kristallinisch abscheidet oder auch in Lösung verbleibt. Beim Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser gelingt es dann, das Anlagerungsprodukt abzuscheiden. Die Analysen ergaben Werte für HO-Br-Additionsprodukte, die demnach folgende Strukturen aufweisen:

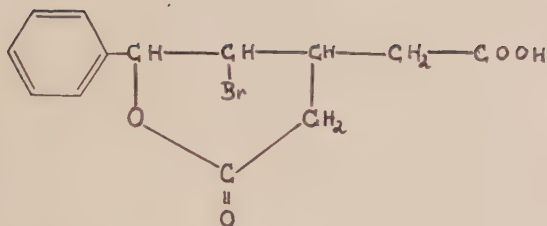


V: Lacton der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure

Daß der Reaktionsverlauf auch tatsächlich dem aufgezeichnetem Weg entspricht, d.h., daß eine Lactonsäure gebildet wurde, konnte folgendermaßen veranschaulicht werden, wobei der Beweis dafür, daß die Addition der Oxygruppe in α -Stellung zum Phenylkern erfolgt ist, später auf Seite 32 erbracht wird.

Führt man die Anlagerung nicht in Gegenwart von Wasser, sondern in Methanol oder Eisessig durch, so kann es in diesem Falle zu keiner Lactonbildung kommen, da ja dann keine freie Hydroxylgruppe vorhanden ist. Bei der anschliessenden Verseifung der Methoxy- oder Acetoxyverbindung muß man beim nachfolgenden Ansäuern die gleiche Verbindung wie bei der Anlagerung in Wasser erhalten. Wegen der leichteren Verseifbarkeit wurde die Acetoxyverbindung zur Beweisführung herangezogen:



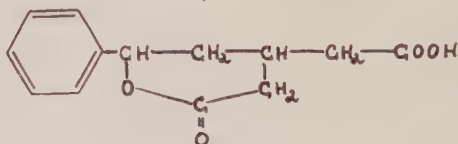


Das Ergebnis spricht ganz eindeutig für eine Identität der beiden Verbindungen, da ein durchgeführter Mischschmelzpunkt keine Depression aufwies. Weiterhin ist es aber noch gelungen, das Ergebnis dadurch zu stützen, daß nachgewiesen werden konnte, daß beide Substanzen bei der katalytischen Enthalogenerung das gleiche bromfreie Produkt lieferten, nämlich das Lacton der β -(2-Phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure. Um die gewünschte Struktur des Actidion-Analogons, wie sie auf Seite 4 angegeben ist, zu erhalten, war es nun noch erforderlich, die Additionsverbindungen zu enthalogeneren. Um dies zu erreichen, wurde zunächst versucht, das Halogen durch katalytische Hydrierung mittels Palladium auf Calciumcarbonat nach M. Busch ²⁸⁾ oder Palladiumchlorür zu eliminieren.

Diese katalytische Enthalogenerung wurde zunächst an dem Lacton der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure durchgeführt. Sie verläuft auch glatt und ohne jede Schwierigkeit bei Raumtemperatur, wenn man dafür Sorge trägt, daß der hierbei gebildete Bromwasserstoff laufend entfernt wird. Dies

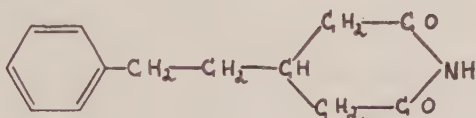
28) M. Busch, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1063 (1916).

kann man durch Zusatz von Natriumacetat erreichen. Es resultiert dann das schon auf Seite 24 erwähnte Lacton der β -(2-Phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure:



In Analogie zur Enthaloxygenierung des genannten Lactons wurde nun auch das Anlagerungsprodukt des β -Styrylglutarsäureimids, das β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid derselben Reaktion unterworfen. Hierbei konnte aber keine halogenfreie Verbindung erhalten werden, sondern das Ausgangsmaterial wurde quantitativ wieder zurückerhalten. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde die katalytische Reduktion nun nicht mehr bei Zimmertemperatur, sondern bei 30-40° durchgeführt. Aber auch durch diese Temperaturerhöhung konnten keine anderen Ergebnisse erzielt werden. Deshalb wurde dazu übergegangen, die Hydrierung in siedendem Methanol vorzunehmen. Apparativ gut bewährt hat sich hierfür ein in einem Wasserbad befindlicher Zweihals-Spitzkolben, der mit einem Einleitungsrohr und einem Rückflußkühler versehen war. Der benötigte Wasserstoff wurde einer Bombe entnommen und -nur zur Kontrolle der Blasengeschwindigkeit- durch eine mit Wasser beschickte Gaswaschflasche geleitet. Sobald das Lösungsmittel zu sieden begann, wurde Palladium auf Calciumcarbonat oder Palladiumchlorür zugegeben und ein kräftiger Wasserstoffstrom hindurchgeleitet. Der Katalysator wurde durch den Gasstrom in ausgezeichneter Weise in der Reaktionslösung verteilt, sodaß sich ein zusätzliches Schütteln er-

übrigte. Bei der Aufarbeitung des Ansatzes konnte jetzt zwar ein bromfreies Produkt isoliert werden, aber, wie die Analyse ergab, handelte es sich hierbei um das β -(β -Phenyläthyl)-glutarsäureimid:



Es hat also neben der Abspaltung von Brom auch noch gleichzeitig eine Abspaltung von Wasser stattgefunden. Vermutlich hat sich zunächst unter Wasserabspaltung eine Doppelbindung ausgebildet, die dann anschließend aufhydriert wurde. Die gleiche Verbindung konnte übrigens auch durch direkte Hydrierung des β -Styrylglutarimids erhalten werden.

Es wurde weiterhin vermutet, daß der primär entstandene Bromwasserstoff eine derartige Abspaltungsreaktion hervorgerufen haben könnte. Dies erwies sich jedoch als unrichtig, denn auch nach Zusatz von Natriumacetat wurde wieder das β -(β -Phenyläthyl)-glutarimid isoliert. Wie nun gezeigt werden konnte, findet diese Abspaltungsreaktion nur in Gegenwart geringer Mengen Wassers statt, welches durch den Wasserstoff in die Reaktionslösung gelangt war. Diese letzte Vermutung bestätigte sich auch, denn als mit mehrmals mit konzentrierter Schwefelsäure getrocknetem Wasserstoff und in absolut methanolischer Lösung gearbeitet wurde, unterblieb jegliche Abspaltung, allerdings auch diejenige des Broms, sodaß wieder nur Ausgangsmaterial isoliert werden konnte.

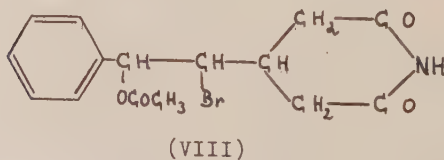
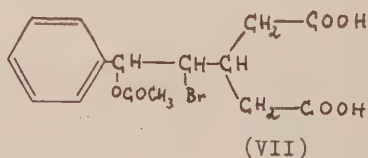
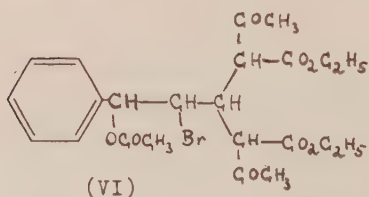
Nachdem die katalytische Enthalogenisierung nicht zu dem gewünschten Ziele führte, wurde eine Eliminierung

des Broms mittels Zinkstaub in Äthanol versucht. Zu diesem Zweck wurde die Substanz in Alkohol gelöst und dann mit Zinkstaub mehrere Stunden am Rückfluß gekocht. Die hierbei erhaltene, bromfreie Verbindung war jedoch identisch mit dem β -Styrylglutarsäureimid.

Bei Durchführung der Reaktion in absolutem Äthanol konnte wiederum nur Ausgangsmaterial erhalten werden.

Es war nun durchaus denkbar, daß die bei der reduktiven Enthaloxygenierung gleichzeitig auftretende Abspaltung beider Addenden nur beim Vorhandensein einer freien Hydroxylgruppe möglich ist. Es war deshalb zu versuchen, eine Enthaloxygenierung an einem Additionsprodukt durchzuführen, welches die Hydroxylgruppe verestert oder veräthert enthielt.

Um eine derartige Verbindung zu erhalten, mußte die Anlagerung von N-Bromacetamid statt in Wasser nur in Gegenwart von Eisessig oder Alkohol durchgeführt werden, wie es bereits auf Seite 20 geschildert wurde. Zunächst wurde die Anlagerung in Eisessig vorgenommen. Auf dem schon angegebenen Wege (Seite 21 u. 22) wurden dabei folgende Verbindungen erhalten:



VI : α, α' -Diacetyl- β -(1-brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester.

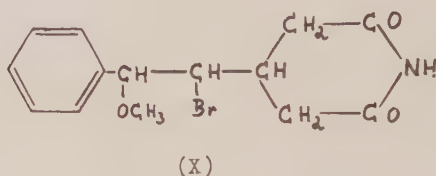
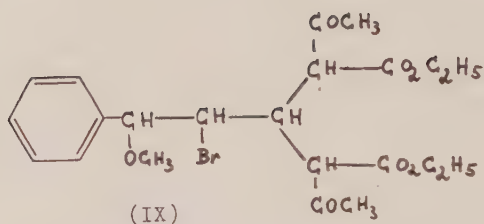
VII : β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäure

VIII: β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäureimid

Die Addition des gemischten Säureanhydrids BrOCOCH_3 verläuft ohne besondere Schwierigkeiten und mit ganz ausgezeichneten Ausbeuteergebnissen. Zu bemerken wäre noch, daß es sich als günstig erwies, wenn ein geringer Überschuß an N-Bromacetamid angewendet wurde.

Für die Enthalogenisierungsversuche wurde das β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäureimid verwendet. Unterwirft man diese Verbindung der katalytischen Hydrierung bei Raumtemperatur nach der schon beschriebenen Methode, so erhält man auch hier wieder das Ausgangsmaterial zurück. Ganz analog verläuft auch die Hydrierung bei $30-40^\circ\text{C}$. Der Versuch, das Brom in siedendem Methanol unter Verwendung von feuchtem Wasserstoff zu eliminieren, lieferte wie bei der entsprechenden Oxyäthyl-Verbindung das β -(β -Phenyläthyl)-glutarimid. Vollkommen analog wie bei der Oxyäthyl-Verbindung verliefen auch die Versuche der reduktiven Abspaltung unter absoluten Bedingungen und mittels Zinkstaub, wobei man im ersten Fall das Ausgangsmaterial, im zweiten Fall das β -Styrylglutarsäureimid erhielt.

Es wurde nun noch versucht, die Reduktion an der entsprechenden Methoxyverbindung durchzuführen. Diese ließ sich durch Anlagerung von CH_3OBr mittels N-Bromacetamid in Gegenwart von Methanol an die Styryldoppelbindung des α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäureesters und entsprechende Umwandlung des Reaktionsproduktes herstellen:



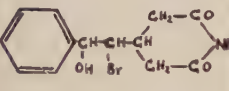
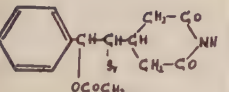
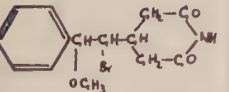
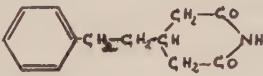
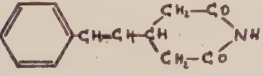
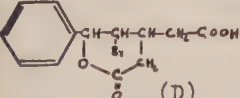
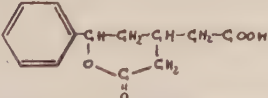
IX: α, α' -Diacetyl- β -(1-brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester

X: β -(1-Brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäureimid

Die Reaktionsbedingungen sind der Anlagerung in Gegenwart von Wasser durchaus ähnlich. Auch hier bedarf die Reaktion eines Katalysators in Form von konzentrierter Schwefelsäure.

Die Versuche, das β -(1-Brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäureimid in dem gewünschten Sinne zu enthalogenieren, verliefen ebenfalls alle negativ, d.h. man erhielt wie bei den vorausgegangenen Versuchen entweder das Ausgangsmaterial oder das β -(β -Phenyläthyl)-glutarimid bzw. das β -Styryl-glutarimid.

Um für die Beurteilung der eigenartig verlaufenden Hydrierungsreaktionen eine Übersicht zu geben, sind die Reaktionen nach folgendem Schema zusammengefasst:

Formel	Reduktionsmethode	Reaktionsprodukt
 (A)	Katalyt. Hydrierung in d. Kälte mit Pd/CaCO ₃ od. PdCl ₂	Ausgangsmaterial
 (B)	Katalyt. Hydrierung bei 30-40° C mit Pd/CaCO ₃ od. PdCl ₂	Ausgangsmaterial
 (C)	Katalyt. Hydrierung i. siedendem Methanol m. feuchtem H ₂ u. Pd/CaCO ₃ , PdCl ₂	
	Katalyt. Hydrierung unter absoluten Bedingungen	Ausgangsmaterial
	Reduktion mit Zinkstaub in Äthyl- alkohol (96 %ig)	
	Reduktion mit Zink- staub in absolutem Äthanol	Ausgangsmaterial
 (D)	Katalyt. Hydrierung i. d. Kälte mit Pd/ CaCO ₃ od. PdCl ₂	

Es fällt hierbei auf, daß bei den Derivaten des β -Styryl-glutarsäureimids unter den verschiedenen angewandten Hydrierungsbedingungen entweder alle Addenden erhalten bleiben, oder aber alle Addenden eliminiert werden. Im Gegensatz dazu wird bei der Hydrierung des Lactons der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure (D) im erwarteten Sinne nur das Brom durch Wasserstoff ersetzt.

Offenbar liegen die Verhältnisse so, daß auch bei den Verbindungen (A), (B) und (C), falls überhaupt eine Hydrierung erfolgt, intermediär das Brom durch Wasserstoff ersetzt wird. Wahrscheinlich dürfte es dann zur Ausbildung einer Doppelbindung, unter Abspaltung von Wasser bzw. Essigsäure oder Methanol, kommen, wie es bei der Reduktion mit Zinkstaub zum Ausdruck kommt. Bei der katalytischen Hydrierung wird diese Doppelbindung, wie zu erwarten, sofort aufhydriert. Die Abspaltung von Essigsäure aus Verbindung (B) ist durchaus verständlich, da es sich hierbei um eine hydrierende Spaltung eines Benzylesters handelt. Derartige hydrierende Aufspaltungen von Benzylestern sind auch in der Literatur mehrfach beschrieben worden ²⁹⁾. Überraschend war jedoch zunächst die hydrierende Abspaltung der Methoxylgruppe aus Verbindung (C). Nun ist aber bekannt, daß Benzyläther verhältnismäßig leicht unter Bildung von Toluol hydrierend gespalten werden können ³⁰⁾. Berücksichtigt man, daß man die Verbindung (C) als ein Derivat eines substituierten Benzyläthers auffassen kann, so wird die hydrierende Abspaltung der Methoxylgruppe verständlich erscheinen.

Die Tatsache, daß bei der Lactonverbindung (D) die Hydrierung im erwünschten Sinne verläuft, ist ohne weiteres dadurch zu erklären, daß infolge der Stabilität des δ -Lacton-Ringsystems eine Wasserabspaltung nicht möglich ist.

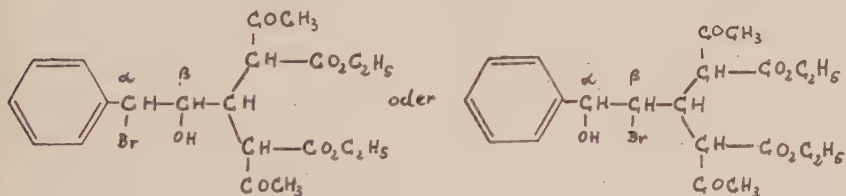
29) K.W. Rosenmund u. H. Schindler, Arch.Pharmaz.Ber.dtsch. pharmaz. Ges. 1928, 281. K.W. Rosenmund, F. Heise, Ber. dtsch.chem.Ges. 54, 638 u. 2038 (1921).

30) R.A. Baxter, G.R. Ramage, J.A. Timson, J.chem.Soc.(London) 1949, S.30 J.R. Clarke, A.Robertsen, J.chem.Soc. (London) 1949, 304.

Reaktionsverlauf der Anlagerung mit N-Bromacetamid.

(Beweis für die Lokalisation der Br-OR-Anlagerung an das β -Styrylglutarsäuresystem)

Wie bereits angedeutet, hat man bei der Anlagerung von unterbromiger Säure oder deren Derivaten an die olefinische Doppelbindung der β -Styrylglutarsäureverbindungen zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, und zwar Addition von Brom in α - oder β -Stellung zum Phenylkern:



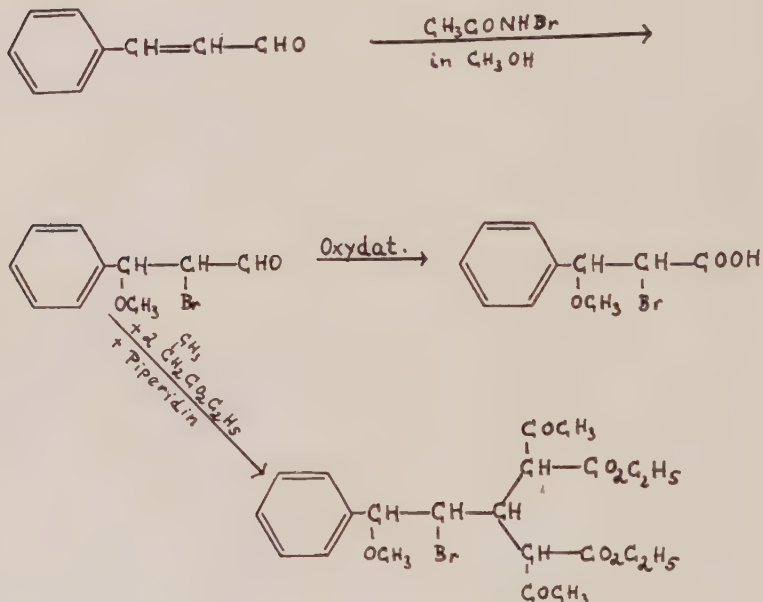
In der Literatur sind Anlagerungen mit N-Bromacetamid in Methanol an Zimtsäure ³¹⁾, Anlagerungen von HOBr an Zimt-alkohol ³²⁾ und Anlagerungen mit t-Butylhypochlorit in Methanol an Zimtaldehyd und Zimtsäure ³³⁾ bereits beschrieben. Hierbei erfolgt die Anlagerung des Halogens an das in β -Stellung zum Phenylkern stehende Kohlenstoffatom. Diese Befunde sind jedoch nicht ohne weiteres auf das vorliegende System zu übertragen, da über den Einfluß des Glutarsäure-bzw.- Glutarimidrestes auf die Art der Anlagerung von vorn-

31) R.E. Buckles, J.org.Chemistry 17, 233 (1952).

32) Kwan-Chung Tsou, N.H.Cromwell, J.org.Chemistry 15, 1293 (1950), vergl. D.B.P. 870857 (1953).

33) B.M. Emling, J.Amer.chem.Soc. 63, 1624 (1941).

herein keine unbedingten Aussagen gemacht werden können. Um darüber entscheiden zu können, wurden Reaktionen nach folgender Art durchgeführt:



Wie aus obigem Schema hervorgeht, wurde Zimtaldehyd mit N-Bromacetamid in Methanol umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum destilliert, wobei zwischen 138-145°C und 10 mm Druck eine ölige Flüssigkeit destillierte, die bei der Oxydation die gleiche Säure, nämlich die α -Brom-B-methoxy-hydrozimtsäure, lieferte, die auch R.E. Buckles ³¹⁾ erhalten hatte. Somit war nachgewiesen, daß die Anlagerung, wie erwartet, zu einem α -Brom-B-methoxy-hydrozimtaldehyd geführt hatte. Zur Beweisführung, daß die Anlagerung an die

Derivate der β -Styrylglutarsäure in gleicher Weise erfolgt, war nun nur noch ein letzter Schritt, nämlich die Kondensation dieses Aldehyds mit Acetessigester, notwendig. Diese wurde in Analogie zu den bereits beschriebenen Kondensationen durchgeführt. Das Endprodukt, das hierbei isoliert werden konnte, war, wie der Mischschmelzpunkt zeigte, identisch mit dem Anlagerungsprodukt von Methylhypobromit an α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester. Es dürfte somit nachgewiesen sein, daß die Anlagerung von unterbrochener Säure oder deren Derivaten an die Äthylendoppelbindung der β -Styrylglutarsäureverbindungen in der Weise erfolgt, daß sich das Halogen an das in β -Stellung zum Phenylkern befindliche Kohlenstoffatom addiert.

Wirksamkeit einiger β -Styrylglutarsäurederivate gegen
Pilze.

Von den dargestellten Verbindungen wurden folgende gegen die Pilze *Candida albicans* und *Mikrosporon gypseum* nach der sogenannten Erlanger Methode ³⁴⁾ in Submerskultur getestet:

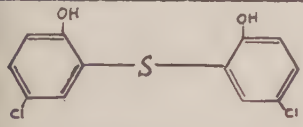
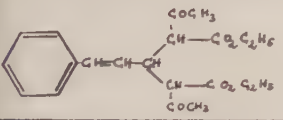
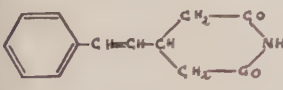
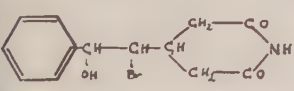
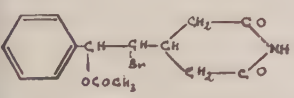
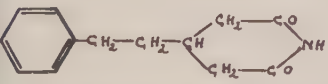
α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester, β -Styrylglutarsäureimid, β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäureimid, β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid und β -(β -Phenyläthyl)-glutarsäureimid.

Ein gleicher Test wurde mit 2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid als Vergleichssubstanz durchgeführt.

Die Ergebnisse, die in umseitiger Tabelle zusammengefaßt sind, zeigen, daß alle Verbindungen gegen diese Pilze ohne erkennbare Wirkung sind.

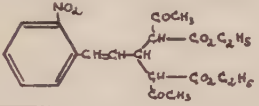
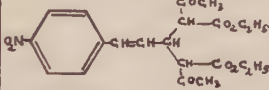
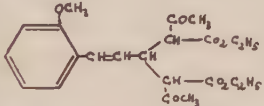
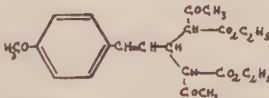
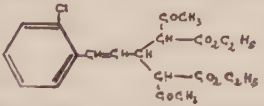
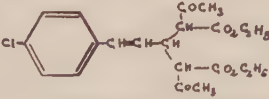
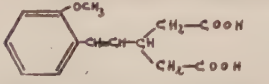
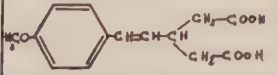
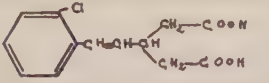
34) E.Schraufstätter, R.Richter, W.Ditscheid, Archiv für Dermatologie u. Syphilis 188, 259 (1949).

Tabelle zur Wirksamkeit einiger β -Styrylglutarsäurederivate und einer Vergleichssubstanz gegen Pilze.

Substanz	Hemmwirkung Mikrosporon gypseum	gegen Candida albicans
	1 : 320 000	1 : 20 000
	unwirksam	unwirksam
	unwirksam	unwirksam
	unwirksam	unwirksam
	unwirksam	unwirksam
	unwirksam	unwirksam

Experimenteller Teil

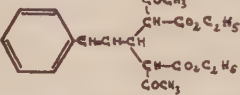
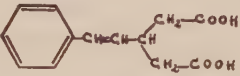
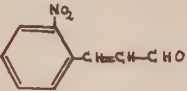
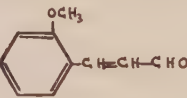
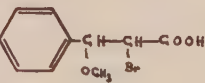
Übersichtstabelle der neuen Verbindungen.

	Name	Formel	Fp °C	MG	Seite
1	α, α' -Diacetyl- B-(o-nitrostyryl)-glutars.- diäthylester		138,5	419,4	47
2	α, α' -Diacetyl- B-(p-nitrostyryl)-glutars.- diäthylester		158- 159	419,4	50
3	α, α' -Diacetyl- B-(o-methoxystyryl)-glutar- säurediäthyl- ester		132- 133	404,4	52
4	α, α' -Diacetyl- B-(p-methoxystyryl)-glu- tars.diäthyl- ester		154	404,4	55
5	α, α' -Diacetyl- B-(o-chlorstyryl)-glutars.- diäthylester		128- 129	408,8	58
6	α, α' -Diacetyl- B-(p-chlorstyryl)-glutars.- diäthylester		160	408,8	60
7	B-(o-Methoxy- styryl)-glu- tarsäure		90	264,2	53
8	B-(p-Methoxy- styryl)-glu- tarsäure		164	264,2	56
9	B-(o-Chlorstyryl)-glutar- säure		119- 120	268,6	59

	Name	Formel	Fp °C	MG	Seit
10	B-(p-Chlorstyryl)-glutars.		153- 154	268,6	61
11	α, α' -Diacetyl-B-(o-nitrostyryl)-glutars.		196	381,3	48
12	α, α' -Diacetyl-B-(p-nitrostyryl)-glutars.		208- 209	381,3	51
13	B-Styryl-glutar-säureimid		176	215,2	45
14	B-(o-Methoxystyryl)-glutar-säureimid		125	245,2	54
15	B-(p-Methoxystyryl)-glutar-säureimid		179- 180	245,2	57
16	α, α' -Diacetyl-B-(1-brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutars.-diäthylester		163- 165	471,3	62
17	α, α' -Diacetyl-B-(1-brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutars.diäthylester		168	513,3	65
18	α, α' -Diacetyl-B-(1-brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutar-säurediäthylester		137,5 138,5	485,3	68

	Name	Formel	Fp °C	MG	Seite
19	B-(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutars.-imid		190	312,1	64
20	B-(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutars.imid		205	354,2	67
21	B-(1-Brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutars.imid		173- 174	326,1	69
22	Lacton der B-(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure		153- 154	313,1	63
23	B-(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäure		150	373,2	66
24	Lacton der B-(2-Phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure		126	234,2	71
25	B-(B-Phenyläthyl)glutarsäureimid		131- 132	217,2	70
26	α-Brom-B-methoxy-zimtaldehyd		Kp 10 138- 145	143,1	77

Neue bzw. verbesserte Synthesen bereits bekannter Substanzen.

	Name	Formel	Fp °C	MG	Seite
1	α, α' -Diacetyl- β -styrylglutar- säurediäthyl- ester		170- 171	374,4	41
2	β -Styrylglu- tarsäure		132	234,2	43
3	o-Nitrozimt- aldehyd		127	177,1	78
4	o-Methoxyzimt- aldehyd		45	162,2	79
5	α -Brom- β -meth- oxy-hydrozimt- säure		183- 184	159,1	77

α, α' -Diacetyl- β -Styrylglutarsäurediäthylester.

Zu einer Mischung aus 13,2 g (0,1 Mol) Zimtaldehyd und 26,0 g (0,2 Mol) Acetessigsäureäthylester, die sich in einem 100 ml Erlenmeyerkolben befindet, gibt man unter gutem Schütteln und unter Kühlung in einem Wasserbad 5 Tropfen Piperidin oder Diäthylamin. Das Reaktionsgemisch trübt sich nach kurzer Zeit durch Wasserausscheidung und beginnt zähflüssig zu werden. Nun nimmt man den Kolben aus dem Wasserbad heraus und läßt ihn zur Beendigung der Kondensation noch 2-3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Hierbei erstarrt der Kolbeninhalt immer mehr, und man kann die Abscheidung von Kristallen beobachten. Zur Aufarbeitung behandelt man nun die klebrige Kristallmasse mit Äther, wodurch es gelingt, das Kondensationsprodukt von anderen Bestandteilen zu reinigen, da es in Äther unlöslich ist. Wenn nötig, wiederholt man die Behandlung noch mehrmals, bis die zurückbleibende Substanz völlig farblos geworden ist. Für die weitere Verarbeitung ist dieses Material bereits rein genug. Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, bedeutend schwerer in Alkohol, praktisch unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

Der qualitative Nachweis einer Doppelbindung gelingt mit einer Lösung von Brom in Chloroform oder Eisessig.

Für die weitere Reinigung der Verbindung zur Analyse kristallisiert man aus 95 %igem Methanol um, woraus sich die Substanz beim Abkühlen in feinen, watteartigen Kristallen

wieder abscheidet.

Ausbeute: 19,9 g (60% d. Theorie)

Fp: 170-171°C



M_s: 374,4

	ber. %	gef. %	
C	66,36	66,63	(E: 4,055 mg = 9,90 mg CO ₂)
H	6,99	7,15	(E: 4,055 mg = 2,59 mg H ₂ O)

β -Styrylglutarsäure.

In einen 100 ml Rundkolben, welcher mit einem Rückflußkühler versehen ist, gibt man 1,87 g (0,005 Mol) α, α' -Di-acetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester, 35 ml 95 %iges Methanol und 30 g einer wässrigen, 50 %igen Natriumhydroxyd-lösung. Man kocht das Reaktionsgemisch nun 1 1/2 Stunden auf einem Drahtnetz am Rückfluß. Nach dieser Zeit gibt man 10 ml Wasser hinzu und entfernt das Methanol im Vakuum. Darauf gibt man den Kolben in eine Eis-Kochsalzmischung und kühlt den Inhalt auf 0°C ab. Nun säuert man mit konzentrierter Salzsäure, die man in kleinen Anteilen zugibt, kräftig an und schüttelt das Reaktionsgemisch gut durch. Bei größeren Ansätzen, welche mit gleich guten Ausbeuten durchzuführen sind, empfiehlt es sich, die Zugabe der Salzsäure mittels eines Tropftrichters und unter mechanischem Rühren vorzunehmen. Nach dem Ansäuern läßt man noch eine Stunde in der Eis-Kochsalzmischung stehen und nutscht das ausgefallene Produkt dann schnell ab. Man wäscht nun auf der Nutsche solange mit eiskaltem Wasser nach, bis sämtliches mitausgeschiedene Natriumchlorid in Lösung gegangen ist. Es hinterbleibt die β -Styrylglutarsäure in Form von kleinen, braunen Körnchen. Für die weitere Verarbeitung genügt es, die Säure in einem Vakuumexsikkator eine Nacht über Phosphorpentoxyd zu trocknen.

Die Säure ist sehr leicht in kalter Bikarbonatlösung löslich sowie in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Eine Lösung von Brom in Chloroform wird von ihr augenblick-

lich entfärbt.

Zur Analyse kristallisiert man die Verbindung aus Wasser, welchem man wenige Tropfen Methanol zusetzt, um. Die Säure scheidet sich hieraus beim Abkühlen in gut ausgebildeten, kleinen, glänzenden Blättchen wieder aus.

Ausbeute: 1,1 g (95 % d.Theorie)

Fp: 132-133°C

$C_{13}H_{14}O_4$

MG: 234,2

	ber. %	gef. %	
C	66,64	66,65	(E: 4,881 mg = 11,92 mg CO ₂)
H	6,02	6,17	(E: 4,861 mg = 2,69 mg H ₂ O)

β-Styrylglutarsäureimid.

Methode A:

In einen mit einem Einleitungsrohr versehenen 50 ml Rundkolben gibt man 1,1 g (0,005 Mol) β -Styrylglutarsäureanhydrid ²⁵⁾. Den Kolben erwärmt man nun in einem Ölbad auf eine Temperatur von 140-145°C, wobei das Anhydrid zu schmelzen beginnt. Sobald eine klare Schmelze erreicht ist, leitet man in diese einen kräftigen Strom von Ammoniak, das man am besten einer Stahlbombe entnimmt, ein und steigert die Temperatur hierbei langsam bis auf 160°C. Nun unterbricht man das Einleiten von Ammoniak, erhitzt aber noch weiter, bis eine Ölbadtemperatur von 175°C erreicht ist. Bei dieser Temperatur beläst man das Reaktionsprodukt noch etwa 10 Minuten. Während dieser Zeit erstarrt die Schmelze allmählich. Nun nimmt man den Kolben aus dem Ölbad heraus und läßt ihn erkalten. Das Imid erstarrt hierbei zu einer glasartigen Masse. Durch Auskochen mit Isopropanol gelingt es, die Substanz in Lösung zu bringen. Beim Abkühlen kristallisiert sie hieraus in kleinen, glänzenden Blättchen.

Ausbeute: 660 mg (60 % d.Theorie)

mp: 176°C

Methode B:

In einem 50 ml Rundkolben schmilzt man 2,3 g (0,01 Mol)

β -Styrylglutarsäure, welche man vorher in einem Vakuumexsik-

25) Vorländer, l.c.

kator über Phosphorpentoxyd 24 Stunden getrocknet hat, indem man den Kolben in einem Ölbad auf 145°C erwärmt. Sobald klare Schmelze eingetreten ist, leitet man aus einer Bombe einen kräftigen Ammoniakstrom ein und steigert hierbei die Temperatur während 10-15 Minuten langsam auf 170°C. Sobald das Reaktionsprodukt zähflüssig zu werden beginnt, unterbricht man das Einleiten von Ammoniak und erhitzt nun sehr schnell auf eine Ölbadtemperatur von 190°C. Hierbei beobachtet man eine lebhafte Gasentwicklung. Nach etwa 10 Minuten, wenn die Gasentwicklung beendet ist, nimmt man den Kolben aus dem Ölbad und läßt erkalten.

Die Verbindung ist in Aceton, Äther und Chloroform relativ leicht löslich, schwerer dagegen in Alkohol, unlöslich in Wasser.

Für die Analyse kristallisiert man das Imid aus Isopropanol um, wobei man die Substanz in kleinen, silbrig glänzenden Blättchen erhält.

Ausbeute: 1,3 g (61 % d.Theorie)

Fp: 176°C

$C_{13}H_{13}O_2N$

MG: 215,2

	ber. %	gef. %	
C	72,54	72,50	(E: 4,449 mg = 11,82 mg CO ₂)
H	6,08	6,31	(E: 4,449 mg = 2,51 mg H ₂ O)
N	6,50	6,63	(E: 3,994 mg = 0,232 ml N ₂ 25/757)

α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester.

Zu 1,7 g (0,009 Mol) o-Nitrozimtaldehyd⁺⁾ gibt man 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigester und fügt 3 Tropfen Piperidin oder Diäthylamin hinzu. Unter schwacher Erwärmung löst sich der o-Nitrozimtaldehyd auf, und das Reaktionsgemisch beginnt sich durch Wasserausscheidung zu trüben. Man läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und gibt dann nochmals 3 Tropfen Kondensationsmittel, unter guter Durchmischung des Kolbeninhalts, hinzu. Nach 2-3 Tagen ist die Kondensation beendet. Die Reaktionsmasse wird mit Äther durchgeknetet. Das Ätherunlösliche Kondensationsprodukt wird abgenutscht und mit Äther solange gewaschen, bis es rein weiß geworden ist. Zur weiteren Verarbeitung ist die Verbindung ebenfalls rein genug.

Die Substanz löst sich leicht in Aceton, Chloroform und Benzol, sie ist schwer löslich in Alkohol und unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser.

Um analysenreine Substanz zu erhalten, kristallisiert man sie aus Isopropanol mehrmals um.

Ausbeute:	2,1 g (50 % d.Theorie)	Fp:	138,5°C
	$C_{21}H_{25}O_8N$	MG:	419,4

	ber. %	gef. %	
C	60,13	59,78	(E: 4,862 mg = 10,65 mg CO ₂)
H	6,00	6,08	(E: 4,862 mg = 2,65 mg H ₂ O)

^{+) Darstellung siehe Seite 78.}

α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäure.

Zu einer in einem 200 ml Erlenmeyerkolben befindlichen Suspension von 2,0 g (0,005 Mol) α, α' -Diacetyl- β -(o-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester und 40 ml 95 %igem Methanol gibt man, unter Kühlung in einem Eisbad, 30 g einer 50 %igen Natriumhydroxydlösung in dem Maße zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 10°C nicht übersteigt. Zunächst tritt hierbei völlige Lösung des Esters ein, wobei die farblose Lösung einen gelben bis braunen Farbton annimmt. Nach kurzer Zeit trübt sich das Reaktionsgemisch und erstarrt allmählich. Man läßt noch weitere 3-4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, fügt dann 30 ml Wasser hinzu und säuert, nachdem man den Alkohol im Vakuum entfernt hat, unter guter Kühlung in einem Eis-Kochsalzgemisch mit konzentrierter Salzsäure an. Man überführt die Lösung samt ausgeschiedener Säure in einen Scheidetrichter und schüttelt 3 mal mit je 50 ml Äther aus. Die ätherische Lösung wird nun einmal mit 50 ml Wasser gewaschen und dann mit Natriumsulfat über Nacht getrocknet. Nachdem man den Äther im Vakuum entfernt hat, nimmt man das zurückbleibende rotbraune Öl in Essigester auf, kocht mit Aktivkohle, filtriert und fällen die Substanz mit Petroläther wieder aus. Die gleiche Operation wiederholt man noch ein-bis zweimal, bis die Essigesterlösung einen gelben bis höchstens schwach braunen Farbton aufweist. Nun wird abermals mit Petroläther ausgefällt und darauf die überstehende Flüssigkeit dekantiert. Das abgeschiedene, fast farblose Öl nimmt man nun in Wasser, unter Zusatz von wenig

Methanol, auf, kocht nochmals mit Aktivkohle und filtriert.
 Beim Abkühlen kristallisiert die Säure in farblosen, gut
 ausgebildeten Nadeln mit einem Mol Kristallwasser wieder
 aus.

Ausbeute: 800 mg (44 % d.Theorie)

Fp: 196°C

$C_{17}H_{19}O_9N$

MG: 381,3

	ber. %	gef. %	
C	53,53	53,82	(E: 4,214 mg = 8,31 mg CO ₂)
H	5,02	4,99	(E: 4,214 mg = 1,88 mg H ₂ O)
N	3,67	3,77	(E: 4,592 mg = 0,151 ml N ₂ 24/757,5)

α, α' -Diacetyl- β -(p-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester.

Analog der Kondensation des o-Nitrozimtaldehyds kondensiert man 1,7 g (0,009 Mol) p-Nitrozimtaldehyd mit 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigester. Man läßt das Reaktionsgemisch 3-4 Tage bei Raumtemperatur stehen. Die Aufarbeitung des Kondensationsproduktes gestaltet sich ebenfalls analog der bereits beschriebenen Methode. Für die weitere Umsetzung ist auch hier das Rohprodukt durchaus geeignet und bedarf für diesen Zweck keiner besonderen Reinigung mehr. Die Löslichkeitsverhältnisse entsprechen im allgemeinen denen des o-Isomeren.

Für die Analyse kristallisiert man den Ester aus 50 %igem Methanol um.

Ausbeute: 680 mg (16,8 % d.Theorie) Fp: 158-159°C

$C_{21}H_{25}O_8N$

MG: 419,4

	ber. %	gef. %	
C	60,13	60,64	(E: 4,473 mg = 9,94 mg CO ₂)
H	6,00	6,13	(E: 4,473 mg = 2,45 mg H ₂ O)

α, α' -Diacetyl- β -(p-nitrostyryl)-glutarsäure.

Analog der o-Nitroverbindung führt man die Verseifung von 2,0 g (0,005 Mol) α, α' -Diacetyl- β -(p-nitrostyryl)-glutarsäurediäthylester durch. Nach dem Absaugen des Äthers hinterbleibt ein tief rotbraun gefärbtes Öl, welches man mehrmals mit Kohle behandeln muß, um es von begleitenden Verunreinigungen zu befreien. Durch Zugabe von Petroläther zur Essigesterlösung der Säure fällt man diese wieder aus, dekantiert die Lösung ab und nimmt in Wasser auf. Auch hier empfiehlt es sich, einige Tropfen Methanol zuzugeben, wodurch man ein öliges Abscheiden der Säure verhindert. Beim Abkühlen erhält man sie in gut ausgebildeten Nadeln. Die Säure kristallisiert genau wie die entsprechende o-Verbindung mit einem Mol Kristallwasser.

Ausbeute: 660 mg (35 % d.Theorie)

Fp: 208-209°C

$C_{17}H_{19}O_9N$

MG: 381,3

	ber. %	gef. %	
--	--------	--------	--

C	53,53	53,50	(E: 4,764 mg = 9,34 mg CO ₂)
---	-------	-------	--

H	5,02	5,33	(E: 4,764 mg = 2,27 mg H ₂ O)
---	------	------	--

N	3,67	3,72	(E: 4,559 mg = 0,150 ml N ₂ 26,5/754,5)
---	------	------	---

α, α' -Diacetyl- β -(o-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester.

1,6 g (0,01 Mol) o-Methoxyzimtaldehyd ⁺⁾ werden in der üblichen Weise mit 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigester und 3 Tropfen Piperidin oder Diäthylamin kondensiert. Man läßt das Reaktionsgemisch etwa 5-6 Tage gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen. Danach behandelt man es mit Äther, saugt das unlösliche Kondensationsprodukt ab und wäscht mehrmals mit Äther nach. Man erhält auf diese Weise eine völlig weiße, watteartige Substanz, welche für weitere Umsetzungen nicht mehr gereinigt zu werden braucht.

Die Verbindung ist leicht in Aceton und Chloroform löslich. Sie löst sich schwer in Alkohol und ist in Äther, Petroläther und Wasser praktisch unlöslich.

Für die Analyse kristallisiert man die Substanz aus Isopropanol um.

Ausbeute: 320 mg (8 % d.Theorie)

Fp: 132-133°C

$C_{22}H_{28}O_7$

MG: 404,4

	ber. %	gef. %	
C	65,32	65,29	(E: 4,284 mg = 10,24 mg CO ₂)
H	6,97	6,87	(E: 4,284 mg = 2,63 mg H ₂ O)

⁺⁾ Über die Darstellung des o-Methoxyzimtaldehyds siehe Seite 79.

B-(o-Methoxystyryl)-glutarsäure.

2,0 g (0,005 Mol) α, α' -Diacetyl-B-(o-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester, gelöst in 25 ml Methanol, werden mit 25 g einer 50 %igen Natriumhydroxydlösung 1 1/2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann kühlt man in einer Eis-Kochsalzmischung und säuert mit konzentrierter Salzsäure stark an. Anschließend wird die Flüssigkeit in einem Scheidetrichter 3 mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wäscht man 2 mal mit je 30 ml Wasser und trocknet über Nacht mit Natriumsulfat. Den Äther entfernt man nun im Vakuum. Die zurückbleibende Substanz nimmt man in 25 %igem Methanol auf, fügt Aktivkohle hinzu, kocht kurz auf und filtriert ab. Beim Abkühlen kristallisiert die Säure in Nadeln wieder aus.

Die Verbindung ist in kalter Bikarbonatlösung leicht löslich.

Ausbeute: 943 mg (72 % d.Theorie)

Fp: 90°C

$C_{14}H_{16}O_5$

MG: 264,2

	ber. %	gef. %	
--	--------	--------	--

C	63,62	63,34	(E: 4,437 mg = 10,29 mg CO ₂)
---	-------	-------	---

H	6,10	6,20	(E: 4,437 mg = 2,46 mg H ₂ O)
---	------	------	--

β -(o-Methoxystyryl)-glutarsäureimid.

160 mg (0,0006 Mol) β -(o-Methoxystyryl)-glutarsäure werden in ein kleines Reagensglas gegeben und dieses in einem Ölbad auf 120°C erwärmt. Dann leitet man in die Schmelze gasförmiges Ammoniak ein und steigert die Temperatur hierbei langsam auf etwa 135°C Badtemperatur. Während 5-10 Minuten beläßt man das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur. Das Einleiten von Ammoniak unterbricht man, sobald die Schmelze beginnt zähflüssig zu werden. Nach dem Abkühlen nimmt man das Imid in 95 %igem Methanol auf, kocht kurz mit Aktivkohle auf und saugt ab. Nach dem Abkühlen des Lösungsmittels kristallisiert das Imid in kleinen, glänzenden Blättchen wieder aus.

Ausbeute: 74 mg (50 % d.Theorie)

Fp: 125-126°C

$C_{14}H_{15}O_3N$

MG: 245,2

	ber. %	gef. %	
C	68,55	68,85	(E: 4,537 mg = 11,44 mg CO ₂)
H	6,12	6,14	(E: 4,537 mg = 2,49 mg H ₂ O)
N	5,70	5,43	(E: 2,358 mg = 0,110 ml N ₂ 23/767)

α, α' -Diacetyl- β -(p-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester.

Analog den bereits besprochenen Kondensationen behandelt man auch die Kondensation des p-Methoxyzimaldehyds.

(Ansatz: 1,6 g = 0,01 Mol). Die Aufarbeitung und Isolierung des Kondensationsproduktes kann ebenfalls nach der schon öfters beschriebenen Äthermethode durchgeführt werden.

Der Ester löst sich leicht in Aceton, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, etwas schwerer in Benzol und ist nahezu unlöslich in Äther und Petroläther.

Zur Analyse kristallisiert man die Substanz aus Isopropanol um.

Ausbeute: 400 mg (10 % d.Theorie) Fp: 154°C

$C_{22}H_{28}O_7$ MG: 404,4

	ber.%	gef.%	
C	65,32	65,00	(E: 4,700 mg = 11,19 mg CO_2)
H	6,97	7,01	(E: 4,700 mg = 2,94 mg H_2O)

β -(p-Methoxystyryl)-glutarsäure.

In einen 100 ml Rundkolben gibt man 2,0 g (0,005 Mol) α, α' -Diacetyl- β -(p-methoxystyryl)-glutarsäurediäthylester, 30 ml 95 %iges Methanol und 25 g einer 50 %igen Natriumhydroxydlösung. Nun kocht man 1 1/2 Stunden am Rückfluß. Die weitere Aufarbeitung führt man ganz analog der bei der entsprechenden o-Verbindung angegebenen Methode durch. Die Säure ist in Alkohol, Äther und Essigester sehr leicht löslich. Ebenso löst sie sich gut in einer kalten Bikarbonatlösung.

Für die Analyse reinigt man die Verbindung durch Umkristallisation aus 25 %igem Methanol, woraus sie sich beim Abkühlen in gut ausgebildeten Kristallen wieder abscheidet.

Ausbeute: 800 mg (61 % d.Theorie)

Fp: 164°C

$C_{14}H_{16}O_5$

MG: 264,2

	ber. %	gef. %	
C	63,62	63,67	(E: 4,672 mg = 10,90 mg CO ₂)
H	6,10	6,13	(E: 4,672 mg = 2,56 mg H ₂ O)

β -(p-Methoxystyryl)-glutarsäureimid.

In ein Reagensglas mit 10 ml Inhalt gibt man 220 mg (0,0008 Mol) β -(p-Methoxystyryl)-glutarsäure und erhitzt in einem Ölbad auf 170°C. Sobald die Temperatur erreicht ist, beginnt man mit dem Einleiten von Ammoniak und steigert die Temperatur hierbei langsam auf 205°C. Nun unterbricht man den Ammoniakstrom und hält die Temperatur für weitere 10 Minuten bei 205°C. Dann nimmt man das Reagensglas aus dem Ölbad heraus und lässt erkalten.

Für weiteren Reinigung für die Analyse nimmt man das Rohprodukt in Isopropanol auf, kocht mit Aktivkohle auf und filtriert ab. Beim Abkühlen des Lösungsmittels erhält man das Imid in kleinen, glänzenden Blättchen.

Ernte: 108 mg (53 % d.Theorie)

Fp: 179-180°C

$^{14}\text{H}^{15}\text{O}^3\text{N}$

MG: 245,2

ber. %	gef. %	
68,55	68,36	(E: 4,547 mg = 11,39 mg CO_2)
6,12	6,38	(E: 4,547 mg = 2,59 mg H_2O)
5,70	5,80	(E: 1,760 mg = 0,090 ml N_2 25,5/754)

α, α' -Diacetyl- β -(o-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester.

In ein 50 ml Erlenmeyerkölbchen gibt man 1,7 g (0,01 Mol) o-Chlorzimaldehyd und 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigester. Nach dem Zufügen von 2-3 Tropfen Piperidin oder Diäthylamin läßt man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am nächsten Morgen fügt man nochmals 1-2 Tropfen Kondensationsmittel hinzu, verschließt den Kolben mit einem Gummistopfen und läßt unter zeitweiligem Umschütteln des Reaktionsproduktes 14 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach dieser Zeit hat der Kolbeninhalt sirupartige Konsistenz. Man behandelt nun die zähflüssige Masse mit einem Gemisch aus Äther-Petroläther im Verhältnis 1:1. Hierbei gelingt es, nicht umgesetztes Reaktionsprodukt in Lösung zu bringen, während das Kondensationsprodukt in weißen Flocken zurückbleibt. Man saugt ab und wäscht nochmals mit Äther nach. Für die Verseifung ist das so erhaltene Produkt rein genug.

Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, verhältnismäßig gut löslich in Alkohol, unlöslich in Äther und Petroläther.

Für die Analyse kristallisiert man die Substanz aus 50 %igem Methanol um.

Ausbeute: 146 mg (3,5 % d.Theorie)

Fp: 128-129°C

$C_{21}H_{25}O_6Cl$

MG: 408,8

	ber. %	gef. %	
C	61,68	61,81	(E: 4,168 mg = 9,44 mg CO_2)
H	6,16	6,42	(E: 4,168 mg = 2,39 mg H_2O)

β -(o-Chlorstyryl)-glutarsäure.

Man löst 1,0 g (0,0025 Mol) α, α' -Diacetyl- β -(o-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester in 20 ml Methanol, fügt 15 g einer 50 %igen Natriumhydroxydlösung hinzu und kocht die Reaktionslösung in einem 100 ml Rundkolben 1 1/2 Stunden am Rückfluß. Nun gibt man 10 ml Wasser hinzu und kühlt in einer Eismischung auf 5°C ab. Unter weiterer Kühlung säuert man mit konzentrierter Salzsäure stark an und schüttelt die salzsaure Lösung 3 mal mit je 50 ml Äther aus. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser trocknet man mit Natriumsulfat. Den Äther entfernt man im Vakuum und kristallisiert die im Kolben verbleibende Substanz aus Wasser, dem man einige Tropfen Methanol zugesetzt hat, um. Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton, Alkohol und Äther.

Ausbeute: 360 mg (55 % d.Theorie)

Fp: 119-120°C

$C_{13}H_{13}O_4Cl$

MG: 268,6

	ber. %	gef. %	
C	58,11	57,76	(E: 4,512 mg = 9,55 mg CO ₂)
H	4,50	4,75	(E: 4,512 mg = 1,91 mg H ₂ O)

α, α' -Diacetyl- β -(p-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester.

Analog der Kondensation des o-Chlorzimaldehyds wird die Kondensation von 1,7 g (0,01 Mol) β -Chlorzimaldehyd mit 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigester durchgeführt. Auch die Aufarbeitung und Isolierung des Kondensationsproduktes führt man, wie bei der o-Verbindung beschrieben, aus. Auf diese Weise gelingt es, einen weißen, feinkristallinen Körper zu isolieren.

Die Verbindung ist gut löslich in Aceton, Chloroform und Essigester, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Zur Reinigung für die Analyse löst man die Substanz in heißem, 70 %igem Methanol. Hieraus kristallisiert sie beim Abkühlen in farblosen, langen Nadeln.

Ausbeute: 167 mg (4 % d.Theorie)

Fp: 160°C

$C_{21}H_{25}O_6Cl$

MG: 408,8

	ber. %	gef. %	
C	61,68	61,92	(E: 4,509 mg = 10,23 mg CO ₂)
H	6,16	6,43	(E: 4,509 mg = 2,59 mg H ₂ O)

8-(p-Chlorstyryl)-glutarsäure.

In ein 50 ml Rundkölbchen gibt man 500 mg (0,00125 Mol) α, α' -Diacetyl-8-(p-chlorstyryl)-glutarsäurediäthylester, 10 ml Methanol und 7,5 g einer 50 %igen Natriumhydroxyd-lösung. Man kocht das Reaktionsgemisch 1 1/2 Stunden am Rückfluß und arbeitet das Verseifungsprodukt, wie bei der 8-(o-Chlorstyryl)-glutarsäure beschrieben, auf.

Zur Analyse kristallisiert man die Säure aus Wasser, unter Zusatz einiger Tropfen Methanol, um.

Ausbeute: 147 mg (45 % d.Theorie) Fp: 153-154°C

$C_{13}H_{13}O_4Cl$ MG: 268,6

ber.% gef.%

C 58,11 58,41 (E: 4,716 mg = 10,09 mg CO₂)

H 4,50 4,72 (E: 4,716 mg = 1,98 mg H₂O)

α, α' -Diacetyl- β -(1-brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure-
diäthylester.

3,7 g (0,009 Mol) α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester löst man in 50 ml Wasser, dem man 50 ml Aceton zugibt. Nun fügt man 1,5 g (ber.: 1,38g = 0,01 Mol) N-Bromacetamid und 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Die Reaktionslösung erwärmt sich hierbei und nimmt einen leicht gelbbraunen Farbton an. Man läßt über Nacht bei Zimmer-temperatur stehen, wobei die Lösung wieder farblos wird und sich Kristalle abscheiden. Diese nutsch man ab und versetzt das Filtrat mit Wasser, wobei sich noch weitere Substanz abscheidet.

Die Verbindung ist in Alkohol, Aceton und Essigester leicht löslich, in Benzol ziemlich gut löslich, in Äther und Petroläther praktisch unlöslich.

Für die Analyse nimmt man die Substanz in möglichst wenig Benzol auf und versetzt noch heiß mit Petroläther, bis eine schwache Trübung bestehen bleibt. Beim Abkühlen erhält man die Verbindung in kleinen, gut ausgebildeten Kristallen.

Ausbeute: 2,0 g (43 % d.Theorie) Fp: 163-165°C

$C_{21}H_{27}O_7Br$ MG: 471,3

	ber. %	gef. %	
C	53,51	53,29	(E: 4,553 mg = 8,89 mg CO_2)
H	5,77	5,47	(E: 4,553 mg = 2,22 mg H_2O)
Br	16,94	16,54	(E: 32,43 mg = 3,29 ml n/50 $AgNO_3$ -Lösung.)

Lacton der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure.

In einem 50 ml Erlenmeyerkolben löst man 1,2 g (0,005 Mol) β -Styrylglutarsäure in 20 ml 50 %igem wässrigen Aceton und fügt 0,8 g (ber.: 0,69 g = 0,005 Mol) N-Bromacetamid und 2 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zu. Man läßt die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und gießt sie dann in 100 ml Wasser. Hierbei wird die Lösung milchig trüb. Man überführt nun in einen Scheidetrichter und schüttelt 2 mal mit je 30 ml Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, dann der Äther im Vakuum entfernt, wobei eine weiße, pulvrige Substanz hinterbleibt. Diese ist sehr leicht in Alkohol, Chloroform und Aceton löslich.

Zur Analyse kristallisiert man die Verbindung aus Wasser-Isopropanol 9:1 um. Beim Abkühlen scheidet sich das Lacton in kleinen Kristalldrusen wieder ab.

Ausbeute: 1,0 g (62 % d.Theorie)

Fp: 153-154°C

$C_{13}H_{13}O_4Br$

MG: 313,1

	ber. %	gef. %	
C	49,85	49,30	(E: 4,711 mg = 8,51 mg CO_2)
H	4,18	4,25	(E: 4,711 mg = 1,79 mg H_2O)
Br	25,51	26,08	(E: 7,688 mg = 1,25 ml n/50 $AgNO_3$ -Lösung.)

β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid.

In einem Gemisch aus 20 ml Aceton und 10 ml Wasser löst man 1,0 g β -Styrylglutarsäureimid (0,00465 Mol). Nach Zugabe von 0,8 g (ber.: 0,60 g = 0,005 Mol) N-Bromacetamid und 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure nimmt die Lösung sofort eine schwache Bromfarbe an. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung ist nun nur noch schwach gelb gefärbt. Man saugt von den abgeschiedenen Kristallen ab und verdünnt das Filtrat mit dem 5-fachen Volumen Wasser, wobei sich noch weitere Substanz abscheidet. Die Verbindung ist in Aceton und Äther leicht löslich, in Alkohol relativ schwer und in Wasser vollkommen unlöslich.

Zur Analyse kristallisiert man die Substanz aus Isopropanol um, woraus sie sich beim Abkühlen in kleinen, schuppenförmigen Kristallen wieder ausscheidet.

Ausbeute: 1,0 g (69 % d.Theorie)

Fp: 190-190,5°C

$C_{13}H_{14}O_3N$ Br

MG: 312,1

	ber. %	gef. %	
C	50,01	50,36	(E: 4,259 mg = 7,86 mg CO ₂)
H	4,52	4,44	(E: 4,259 mg = 1,69 mg H ₂ O)
Br	25,59	26,00	(E: 15,52 mg = 2,52 ml n/50 AgNO ₃ -Lösung.)
N	4,48	4,52	(E: 4,428 mg = 0,172 ml N ₂ 23/767)

α, α' -Diacetyl- β -(1-brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutar-
säurediäthylester.

In einem 100 ml Kölbchen übergießt man 3,7 g (0,009 Mol) α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester mit 40 ml Eisessig und gibt 1,5 g (ber.: 1,38 g = 0,01 Mol) N-Brom-acetamid hinzu. Nach kurzer Zeit hat sich die Substanz vollkommen gelöst. Man läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und gießt dann in kaltes Wasser. Die abgeschiedene Substanz nimmt man in Essigester auf und versetzt heiß mit Petroläther, bis eine schwache Trübung auftritt. Dann läßt man erkalten, wobei der Körper kristallin ausfällt. Zur Reinigung für die Analyse kristallisiert man die Verbindung aus Benzol um.

Ausbeute: 4,5 g (89 % d.Theorie)

Fp: 168-169°C

$C_{23}H_{29}O_8Br$

MG: 513,3

ber.% gef.%

C	53,80	53,93	(E: 4,296 mg = 8,49 mg CO ₂)
H	5,69	5,37	(E: 4,296 mg = 2,06 mg H ₂ O)
Br	15,56	16,00	(E: 30,49 mg = 3,08 ml n/50 AgNO ₃ -Lösung.)

β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäure.

1,1 g (0,0047 Mol) β -Styrylglutarsäure löst man in 10 ml Eisessig auf, gibt 0,7 g (0,005 Mol) N-Bromacetamid hinzu und läßt das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann gießt man ohne Rücksicht auf eventuell abgeschiedene Kristalle in kaltes Wasser. Hierbei scheidet sich die Verbindung zunächst teilweise in öligler Form aus. Beim Verreiben mit Äther kristallisiert sie jedoch sofort.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, unlöslich in Äther und Petroläther. Zur Analyse kristallisiert man die Substanz aus Wasser um, woraus sie sich in feinkristalliner Form beim Abkühlen wieder ausscheidet.

Ausbeute: 1,1 g (63 % d.Theorie)

Fp: 149,5-150°C

$C_{15}H_{17}O_6Br$

MG: 373,2

	ber. %	gef. %	
C	48,27	48,13	(E: 4,366 mg = 7,70 mg CO ₂)
H	4,59	4,49	(E: 4,366 mg = 1,75 mg H ₂ O)
Br	21,41	21,69	(E: 16,24 mg = 2,20 ml n/50 AgNO ₃ -Lösung.)

β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäureimid.

In 20 ml Eisessig suspendiert man 1,0 g (0,00465 mol) β -Styrylglutarsäureimid. Nun gibt man 0,8 g (ber.: 0,69 g = 0,005 Mol) N-Bromacetamid hinzu. Im Verlaufe von etwa einer Stunde löst sich das Imid vollständig auf. Man läßt die Reaktionslösung, welche eine schwache Bromfarbe aufweist, noch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Sie entfärbt sich hierbei fast völlig. Man saugt von der auskristallisierten Substanz ab und verdünnt das Filtrat solange mit Wasser, bis bei erneuter Zugabe keine Trübung mehr beobachtet werden kann. Nach etwa einer Stunde saugt man die ausgeschiedene Substanz ab und vereinigt sie mit der ersten. Zur Analyse kristallisiert man die Verbindung aus Isopropanol um, wobei sie in dünnen, langen Nadeln erhalten wird.

Ausbeute: 1,55 g (94 % d.Theorie) Fp: 205°C

$C_{15}H_{16}O_4N Br$ MG: 354,2

	ber. %	gef. %	
C	50,86	50,80	(E: 4,029 mg = 7,50 mg CO ₂)
H	4,55	4,89	(E: 4,029 mg = 1,76 mg H ₂ O)
Br	22,56	22,83	(E: 34,65 mg = 4,95 ml n/50 AgNO ₃ -Lösg.)
N	3,95	4,00	(E: 4,333 mg = 0,149 ml N ₂ 23/767)

α, α' -Diacetyl-8-(1-brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutar-
säurediäthylester.

Man suspendiert in einem 100 ml Erlenmeyerkolben 3,7 g (0,009 Mol) α, α' -Diacetyl-8-styrylglutarsäurediäthylester in 50 ml Methanol. Dann gibt man 1,5 g (ber.: 1,38 g = 0,01 Mol) N-Brom-acetamid und 5 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Nach kurzer Zeit beginnt sich die Substanz unter schwacher Erwärmung zu lösen, wobei eine schwache Bromfarbe bemerkbar wird. Man läßt das Reaktionsgemisch noch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann saugt man das Methanol im Vakuum ab, wäscht die zurückgebliebene, pulvrige Substanz mit Wasser und saugt ab.

Für die Analyse nimmt man die Verbindung in wenig heißem Benzol auf, gibt etwas Petroläther hinzu und läßt erkalten. Hierbei scheidet sich die Substanz in kleinen, weißen Kristallen wieder aus.

Ausbeute: 4,0 g (83 % d.Theorie)

Fp: 137,5-138,5°C

$C_{22}H_{29}O_7Br$

MG: 485,3

	ber. %	gef. %	
C	54,49	54,82	(E: 4,565 mg = 9,17 mg CO_2)
H	6,02	5,85	(E: 4,565 mg = 2,38 mg H_2O)
Br	16,49	16,89	(E: 33,24 mg = 3,51 ml n/50 $AgNO_3$ -Lösung.)

8-(1-Brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäureimid.

1,0 g (0,00465 Mol) 8-Styrylglutarsäureimid wird in 20 ml Methanol suspendiert. Dann gibt man 0,7 g (0,005 Mol) N-Bromacetamid und 3-5 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Unter mäßiger Erwärmung löst sich nach kurzer Zeit das Imid auf, und die Lösung wird schwach rotbraun. Nach kurzem Stehen scheiden sich bereits nadelförmige Kristalle ab. Man läßt aber noch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und saugt dann ab. Das Filtrat versetzt man mit dem 5-fachen Volumen Wasser, saugt nach kurzem Stehen die abgeschiedene Substanz ebenfalls ab und vereinigt sie mit der ersten. Die Verbindung ist leicht löslich in Äther und Aceton, schwerer löslich in Alkohol und unlöslich in Wasser. Für die Analyse kristallisiert man aus Isopropanol um. Man erhält die Substanz dann in kleinen, schuppenförmigen Kristallen.

Ausbeute: 1,3 g (86 % d.Theorie)

Fp: 173-174°C

$C_{14}H_{16}O_3N Br$

MG: 326,2

	ber. %	gef. %	
C	51,54	51,67	(E: 4,764 mg = 9,02 mg CO ₂)
H	4,94	5,03	(E: 4,764 mg = 2,14 mg H ₂ O)
Br	24,49	24,83	(E: 34,30 mg = 5,33 ml n/50 AgNO ₃ -Lösbg.)
N	4,29	3,91	(E: 4,612 mg = 0,156 ml N ₂ 25/767)
OCH ₃	9,51	9,88	(E: 3,510 mg = 3,35 ml n/50 Na ₂ S ₂ O ₃)

β -(β -Phenyläthyl)-glutarsäureimid.

In eine Hydrierbirne gibt man 0,1 g Palladiumchlorür und 10 ml Essigester. Man reduziert das Palladiumchlorür mit Wasserstoff, gibt nun schnell eine Lösung von 1,0 g (0,00465 Mol) β -Styrylglutarsäureimid in 40 ml Essigester hinzu und verschließt sofort wieder. Die Luft verdrängt man durch mehrmaliges Durchleiten von Wasserstoff. Nun beginnt man mit der Hydrierung, welche nach etwa 30 Minuten beendet ist, wobei 108 ml Wasserstoff aufgenommen wurden (theoretisch: 104 ml). Man saugt vom Katalysator ab und entfernt den Essigester im Vakuum.

Zur Analyse kristallisiert man das Hydrierungsprodukt aus Methanol-Wasser 9:1 um. Die Substanz kristallisiert beim Abkühlen des Lösungsmittels in kleinen, glänzenden Kristallen wieder aus.

Ausbeute: 990 mg (98 % d.Theorie)

Fp: 131-132°C

$C_{13}H_{15}O_2N$

MG: 217,2

	ber. %	gef. %	
C	71,86	71,85	(E: 4,315 mg = 11,36 mg CO ₂)
H	6,96	7,26	(E: 4,315 mg = 2,80 mg H ₂ O)
N	6,44	6,51	(E: 4,537 mg = 0,259 ml N ₂ 25,5/757,5)

Lacton der β -(2-Phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure.

310 mg (0,001 Mol) des Lactons der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure werden in 50 ml Methanol gelöst, in eine Hydrierbirne gegeben und 500 mg frisches, auf Calciumcarbonat niedergeschlagenes Palladium ²⁸⁾ hinzugefügt. Die Luft verdrängt man durch mehrmaliges Durchleiten von Wasserstoff und beginnt dann mit der Hydrierung bei Raumtemperatur. Sobald die Wasserstoffaufnahme beendet ist, filtriert man vom Katalysator ab und entfernt das Methanol im Vakuum. Die zurückbleibende Substanz nimmt man in Äther auf und trocknet die Ätherlösung mit Calciumchlorid. Nach einigen Stunden saugt man den Äther im Vakuum ab, wobei eine weiße, kristalline Substanz hinterbleibt.

Die Verbindung löst sich in kalter Bikarbonatlösung sowie in Äther und Alkohol leicht auf.

Zur Analyse kristallisiert man sie aus Essigester-Petroläther um.

Ausbeute: 190 mg (82 % d.Theorie)

Fp: 126-127°C

$C_{13}H_{14}O_4$

MG: 234,2

	ber. %	gef. %	
--	--------	--------	--

C	66,65	66,66	(E: 4,524 mg = 11,05 mg CO ₂)
---	-------	-------	---

H	6,02	6,26	(E: 4,524 mg = 2,53 mg H ₂ O)
---	------	------	--

28) M. Busch, l.c..

Versuche zur reduktiven Eliminierung des Halogens aus den
Anlagerungsprodukten des β -Styrylglutarimids.

A. Katalytisch bei Raumtemperatur:

1,55 g (0,005 Mol) β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid wurden in 150 ml Essigester-Methanol (1:1) durch gelindes Erwärmen gelöst. Diese Lösung wurde in eine Hydrierbirne gegeben, welche mit einer Schüttelvorrichtung versehen war, und 1 g palladiniertes Calciumcarbonat ²⁸⁾ hinzugegeben. Nachdem noch 1 g Natriumacetat zugefügt worden war, wurde mit der Hydrierung bei Raumtemperatur begonnen. Die theoretische Wasserstoffaufnahme hätte 111 ml betragen. Es wurden jedoch nur 20 ml Wasserstoff aufgenommen, die offensichtlich zur Reduktion des Katalysators benötigt wurden. Auch bei Fortführung der Hydrierung konnte keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr beobachtet werden. Es wurde nun vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es hinterblieb ein weißer, flockiger Körper, der nach Umkristallisation aus Isopropanol einen Schmelzpunkt von 190°C aufwies. Ein Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression.

Analog wurden nun Versuche mit β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxy-äthyl)-glutarsäureimid und β -(1-Brom-2-phenyl-2-methoxy-äthyl)-glutarsäureimid durchgeführt, die jedoch die gleichen Ergebnisse zeitigten, d.h. immer wieder das Ausgangsmaterial zurücklieferten.

Bei Verwendung von Palladiumchlorür anstelle des Pd/CaCO_3 konnte ebenfalls nur wieder das entsprechende Ausgangs-

28) M. Busch, l.c.

aterial isoliert werden.

Katalytisch bei erhöhter Temperatur (in Gegenwart v. Wasser)

In einen 200 ml 2-Hals-Spitzkolben wurden 775 mg (0,0025 mol) β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid in 100 ml Methanol gegeben. Der Kolben wurde in ein Wasserbad gegeben und mit einem Einleitungsrohr und einem Rückflußkühler versehen. Sobald der Kolbeninhalt zu kochen begann, wurde 1 g Pd/CaCO_3 zugegeben und während 2 Stunden Wasserstoff eingeleitet. Der Wasserstoff wurde einer Stahlbombe entnommen und zur Regulierung des Gasstromes durch eine mit Wasser beschickte Gaswaschflasche geleitet. Die Stärke des Gasstromes wurde so geregelt, daß der Katalysator immer gut in der Flüssigkeit verteilt war. Nach der angegebenen Zeit wurde das Einleiten von Wasserstoff unterbrochen und der Katalysator abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei ein weißer, flockiger Rückstand im Kolben verblieb. Die Substanz war halogenfrei und wurde aus Methanol-Wasser (9:1) umkristallisiert. Der Schmelzpunkt wurde bei $131-132^\circ\text{C}$ gefunden. Die Verbindung war identisch mit dem β -(Phenyläthyl)-glutarsäureimid. Ein Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen ergab keine Depression.

Im Zusatz von Natriumacetat und die Verwendung von Palladiumchlorür änderten an dem obigen Ergebnis nichts.

Halogenierungsversuche an β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxy-äthyl)-glutarsäureimid und β -(1-Brom-2-phenyl-2-methoxy-äthyl)-glutarsäureimid, die analog der eben beschriebenen Methode durchgeführt wurden, lieferten die gleichen Ergebnisse.

C. Katalytisch bei erhöhter Temperatur (unter Ausschluß von Wasser).

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie sie bereits unter B. beschrieben worden ist. Es wurde jedoch unter absoluten Bedingungen gearbeitet, d.h., es wurden absolutes Methanol und scharf mit konzentrierter Schwefelsäure getrockneter Wasserstoff verwendet, sodaß jegliche Feuchtigkeit ausgeschlossen war. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes gestaltete sich ebenfalls vollkommen gleichartig. Die hierbei erhaltenen Körper waren sämtlich noch halogenhaltig und erwiesen sich, wie durch Mischschmelzpunkte festgestellt wurde, identisch mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien.

D. Reduktiv mit Zinkstaub in Alkohol.

In einem 250 ml Rundkolben wurde eine Lösung von 1,55 g (0,005 Mol) β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäureimid in 100 ml 95 %igem Äthanol mit 1 g Zinkstaub 3-4 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde abfiltriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Die erhaltene Substanz erwies sich als halogenfrei und konnte aus Isopropanol umkristallisiert werden. Sie hatte einen Schmelzpunkt von 176°C und war, wie ein Mischschmelzpunkt zeigte, identisch mit β -Styrylglutarsäureimid.

Analog durchgeführte Versuche mit β -(1-Brom-2-phenyl-2-acetoxyäthyl)-glutarsäureimid und β -(1-Brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäureimid lieferten das gleiche Ergebnis, d.h. es wurde auch hier in jedem Fall das β -Styrylglutarsäure-

Bei der Durchführung der Versuche in absolutem Äthanol konnten immer nur halogenhaltige Substanzen isoliert werden, welche sich als identisch mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien erwiesen.

Versuche zur Wasseranlagerung mittels Schwefelsäure an die Äthylendoppelbindung des β -Styrylglutarsäureimids.

500 mg (0,00233 Mol) β -Styrylglutarsäureimid wurden in einem kleinen Erlenmeyerkolben mit 5 ml 75 %iger Schwefelsäure übergossen. Das Imid war nach kurzer Zeit vollkommen in Lösung gegangen. Das Reaktionsprodukt wurde noch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann in 50 ml Eiswasser gegossen. Hierbei schied sich ein harziger Körper ab, aus welchem keine kristalline Verbindung zu isolieren war.

Der gleiche Versuch wurde nun mit 50 %iger Schwefelsäure ausgeführt. Nach dem Eingiessen der Reaktionslösung in Eiswasser schied sich ein weißer, flockiger Körper aus. Dieser konnte aus Isopropanol umkristallisiert werden und hatte dann einen Schmelzpunkt von 176°C . Ein Mischschmelzpunkt zeigte, daß es sich um Ausgangsmaterial handelte.

Ein weiterer Versuch mit 50 %iger Schwefelsäure unter Zusatz von etwas Quecksilbersulfat lieferte ebenfalls nur Ausgangsmaterial zurück.

Zwei andere Versuche, die mit 50 %iger Schwefelsäure bzw. 50 %iger Schwefelsäure und Quecksilbersulfat bei $60-70^{\circ}$ durchgeführt wurden, verliefen ebenfalls negativ, da auch

unter diesen Bedingungen keine Anlagerung von Wasser stattfand, sondern das Ausgangsmaterial unverändert zurückerhalten wurde.

Darstellung des α -Brom- β -methoxy-zimtaldehyds und Über-
führung desselben in die α -Brom- β -methoxy-zimtsäure.

6,6 g (0,05 Mol) Zimtaldehyd löst man in 20 ml Methanol und gibt 7,0 g (ber.: 6,9 g = 0,05 Mol) N-Bromacetamid und 2 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und gießt dann das Reaktionsprodukt in 200 ml Wasser. Das hierbei abgeschiedene Öl trennt man von der wässrigen Phase ab und nimmt es in Äther auf. Die ätherische Lösung trocknet man mit Natriumsulfat. Dann entfernt man den Äther und destilliert den öligen Rückstand im Vakuum. Bei einem Druck von 10 mm geht der Aldehyd zwischen 138-145°C als ölige Flüssigkeit über.

Ausbeute: 4,2 g (35 % d.Theorie)

Kp₁₀: 138-145°C

Zur Oxydation kocht man eine Mischung aus 2,4 g (0,01 Mol) α -Brom- β -methoxy-zimtaldehyd, 20 ml Wasser, 10 g Kaliumbichromat und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure etwa 2-2 1/2 Stunden am Rückfluß. Nun verdünnt man die Lösung mit dem 3-fachen Volumen Wasser, wobei ein Niederschlag auftritt. Das Rohprodukt reinigt man durch Auflösen in 50 %iger Natronlauge und nachfolgendes Ausfällen mit Schwefelsäure. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man die Säure aus Tetrachlorkohlenstoff um. Sie erweist sich, wie durch Mischschmelzpunkt festgestellt wurde, identisch mit der von R.E. Buckles³¹⁾ erhaltenen α -Brom- β -methoxy-zimtsäure vom Schmelzpunkt 183-184°C.

Ausbeute: 690 mg (27 % d.Theorie)

Fp: 183-184°C

³¹⁾ R.E. Buckles, l.c.

Darstellung des o-Nitrozimtaldehyds.

In einen 1 Liter Dreihalskolben, welcher mit einem mechanischen Rührer, einem Tropftrichter und einem Thermometer versehen ist und sich in einer Eis-Kochsalzmischung befindet, gibt man 100 g (0,564 Mol) Zimtaldehyd und 400 ml Essigsäureanhydrid. Man kühlt nun den Kolbeninhalt auf -10°C und tropft dann während 2 Stunden eine Lösung von 65 g Salpetersäure der Dichte 1,5 in 100 g Eisessig-Essigsäureanhydrid (1:1) hinzu. Man muß hierbei sehr stark rühren, damit keine örtliche Überhitzung auftreten kann. Auch soll die Temperatur der Reaktionslösung -5° nicht übersteigen. Nach der Zugabe der Salpetersäure rührt man noch 1 Stunde und beläßt hierbei den Kolben noch in der Kältemischung. Dann nimmt man den Kolben heraus und läßt ihn gut verschlossen 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nun fügt man verdünnte Salzsäure hinzu, bis eine schwache Trübung bestehen bleibt. Der Kolbeninhalt erwärmt sich hierbei sehr stark und beginnt unter Umständen schwach zu sieden. Man kühlt nun in einer Kältemischung. Schon nach kurzer Zeit kristallisiert der o-Nitrozimtaldehyd aus. Man beläßt in der Kältemischung, bis eine Temperatur von 0°C erreicht ist und saugt dann den Niederschlag ab. Den Aldehyd kristallisiert man aus Methanol um. Der Schmelzpunkt liegt bei 127°C .

Ausbeute: 74 g (55 % d.Theorie)

Beim Verdünnen des Filtrats mit Wasser scheidet sich nicht umgesetzter Zimtaldehyd aus, welchen man wieder zu weiteren Nitrierungen verwenden kann.

Darstellung des o-Methoxyzimtaldehyds.

in einen 750 ml Weithalskolben, welcher mit einem mechanischen Rührwerk versehen ist und sich in einer Eis-Kochsalzmischung befindet, gibt man 100 g (0,73 Mol) o-Methoxybenzaldehyd und 200 ml Methanol. Man kühlt nun auf 0°C ab und tropft dann unter starkem Rühren 100 g einer 50 %igen wässrigen Acetaldehydlösung schnell hinzu. Sobald die Lösung wieder eine Temperatur von 0°C aufweist, tropft man sehr langsam, ebenfalls wieder unter kräftigem Rühren, 100 g einer 5 %igen Natronlauge hinzu. Man beläßt nach beendigter Zugabe das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden in der Kältemischung. Nun nimmt man den Kolben aus dieser heraus, verschließt ihn gut mit einem Gummistopfen und schüttelt bei Zimmertemperatur 5 Stunden auf einer Schüttelmaschine. Dann nimmt man das abgeschiedene Öl in Äther auf, wäscht einmal mit Wasser und trocknet die Ätherlösung mit Natriumsulfat. Nun destilliert man den Äther ab und unterwirft das zurückbleibende, tief rotbraun gefärbte Öl einer Vakuumdestillation. Bei einem Druck von 12 mm geht der o-Methoxyzimtaldehyd zwischen 150-180°C über. Der Vorlauf, welcher bis 145°C übergeht, besteht praktisch aus reinem o-Methoxybenzaldehyd und kann für weitere Ansätze wieder verwendet werden. Das zwischen 150-180°C übergegangene Destillat gibt man in eine Kältemischung, wobei es nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Nun nimmt man in wenig heißem Äther auf und gibt das doppelte Volumen an Petroläther hinzu. Hieraus kristallisiert der Aldehyd in schönen, gelblichen Nadeln wieder aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 45-46°C. Ausbeute: 30 g = 25 % d.Theorie.

Zusammenfassung.

In dieser Arbeit sollte versucht werden, dem Actidion ähnliche Verbindungen zu synthetisieren, die sich von ihm durch Ersatz des hydroaromatischen Ringes durch den Phenylkern unterscheiden.

Die Synthese ging von der Kondensation des Zimtaldehyds mit Acetessigester aus, wodurch man zu dem α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester gelangte. Bei der Verseifung dieser Verbindung wurden durch gleichzeitige Säurespaltung die beiden Acetylgruppen abgespalten und die β -Styrylglutarsäure erhalten. Der Ringschluß dieser Verbindung zu einem Imid gelang nicht nur über das Anhydrid, sondern konnte auch durch direktes Einleiten von Ammoniak in die Schmelze der Säure bequem erzielt werden. Außer diesen Verbindungen wurden einige Analoga dargestellt, die im Phenylkern durch $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$ und Chlor substituiert sind. Es zeigte sich hierbei, daß die Substituenten bei der Kondensation der entsprechenden Zimtaldehyde mit Acetessigester einen hemmenden Einfluß ausüben, der bei den Chlorderivaten so stark war, daß die Kondensationsprodukte nur in äußerst geringer Ausbeute anfielen.

Die Anlagerung der OH-Gruppe an die Äthylendoppelbindung wurde über den Weg einer Anlagerung von HOBr und anschließender hydrierender Eliminierung des Halogens versucht. Derartige Anlagerungen verliefen sehr gut, im Gegensatz zu einer direkten Anlagerung von Wasser mit Schwefelsäure, die negativ verlief.

Die Anlagerung wurde mit N-Bromacetamid in Gegenwart von Wasser, Eisessig und Methanol durchgeführt. Auf diese Weise wurden Anlagerungsprodukte von HOBr, BrOCOCH_3 und CH_3OBr erhalten, wobei das Brom in β -Stellung zum Phenylkern eintrat. Der Beweis, daß das Brom in β -Stellung zum Phenylkern addierte, konnte durch Kondensation des α -Brom- β -methoxyhydrozimtaldehyds mit Acetessigester erbracht werden, wobei der α, α' -Diacetyl- β -(1-brom-2-phenyl-2-methoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester resultierte. Diese Verbindung war mit dem Anlagerungsprodukt von Methylhypobromit an α, α' -Diacetyl- β -styrylglutarsäurediäthylester identisch.

Bei der Anlagerung von HOBr an die β -Styrylglutarsäure wurde das Lacton der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure erhalten.

Die Eliminierung des Bromatoms verlief bei den Verbindungen nicht im erwünschten Sinne. Die Anlagerungsprodukte an β -Styrylglutarsäureimid erwiesen sich als außerordentlich stabil. Katalytisch waren sie nur in der Wärme zu hydrieren. Hierbei wurde aber in allen Fällen nicht nur das Brom, sondern auch der 2. Addend, d.h. die Oxy-, Acetoxy-oder Methoxygruppe, eliminiert unter Bildung des β -(β -Phenyläthyl)-glutarsäureimids.

Bei der Einwirkung von Zinkstaub fand ebenfalls vollkommene Eliminierung der Addenden statt unter Bildung des β -Styrylglutarsäureimids.

Im Gegensatz zu den Reaktionen der Imide wurde bei der katalytischen Hydrierung des Lactons der β -(1-Brom-2-phenyl-2-oxyäthyl)-glutarsäure lediglich das Brom durch Wasserstoff ersetzt.

Von den Verbindungen wurden einige gegen Pilze getestet.
Sie erwiesen sich jedoch alle als wirkungslos.

Lebenslauf

Am 1. März 1926 wurde ich als zweiter Sohn des damaligen Rev.-Oberinspektors Dr. Hans Wunder und seiner Ehefrau Betty Wunder, geb. Schmidt, in Nürnberg geboren.

Als mein Vater die Leitung der Sparkasse Erlangen übertragen bekam, verlegten meine Eltern ihren Wohnsitz dorthin. Von 1932 bis 1936 besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Ohm-Oberschule in Erlangen. Im Januar 1943 wurde ich als Luftwaffenhelfer nach Nürnberg eingezogen und bekam, bei meiner Einberufung zum Wehrdienst im Januar 1944, das Luftwaffenhelferzeugnis mit Reifevermerk. Im Juni 1945 wurde ich aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft entlassen.

Im Wintersemester 1946 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen in der Naturwissenschaftlichen Fakultät. Bis 1951 studierte ich Chemie, anschliessend Lebensmittelchemie und legte im Juli 1952 das lebensmittelchemische Vorexamen und im September 1954 das lebensmittelchemische Staatsexamen ab. Von Oktober 1954 bis März 1956 befasste ich mich unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. Robert Pfleger mit der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

